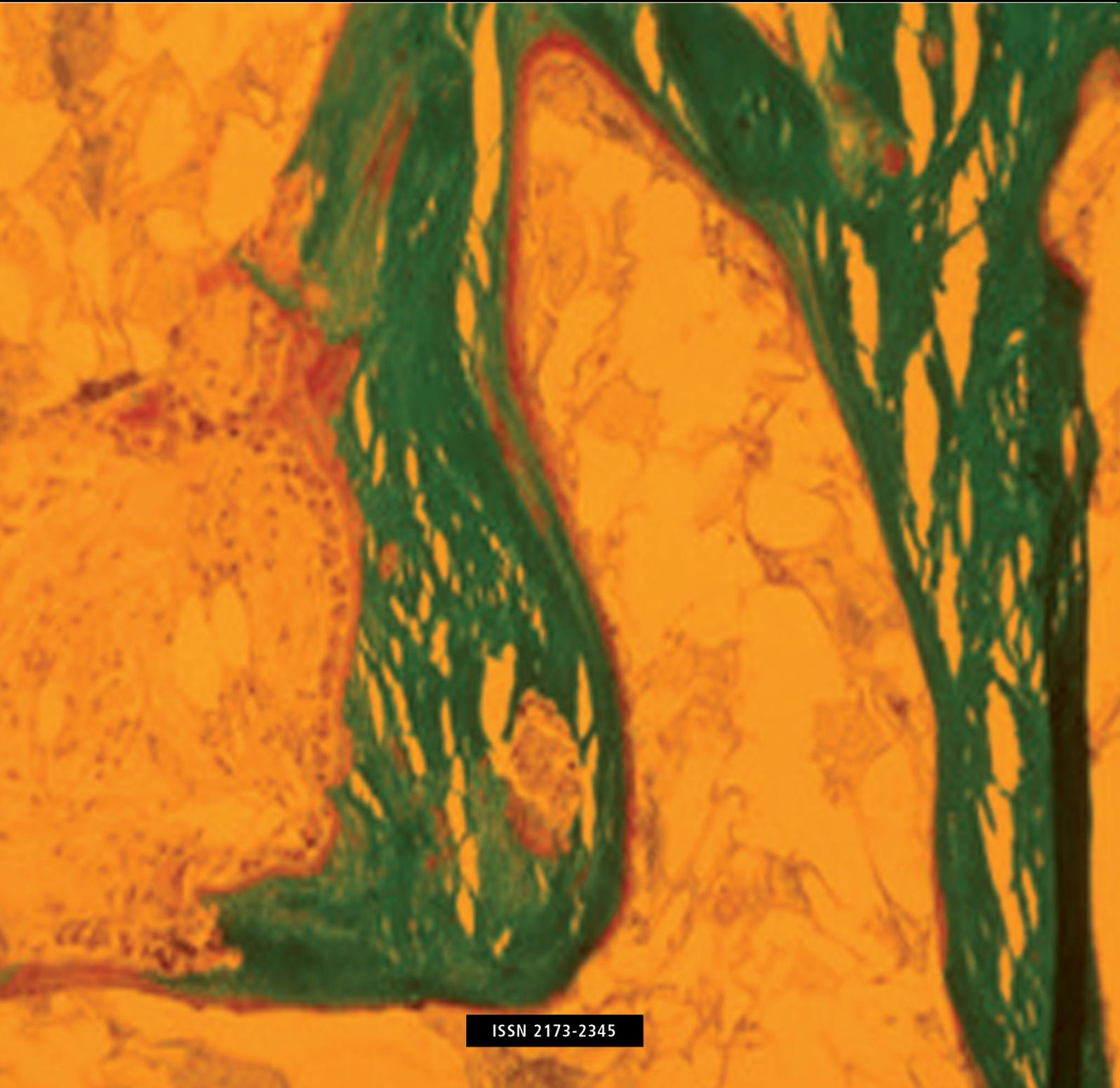


Volumen 13 · Número 1 · Enero-Marzo 2021

# Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

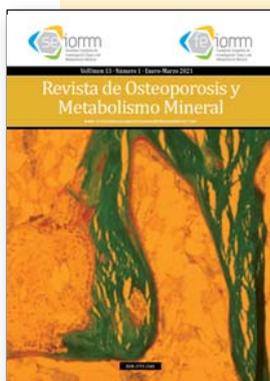
[www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com](http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com)



ISSN 2173-2345

Director  
**Manuel Sosa Henríquez**

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



**Nuestra portada:** Tricrómico de Masson Goldner de una paciente con hiperparatiroidismo.

**Autor:** Dr. José Manuel Olmos Martínez. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Instituto de Investigación Sanitaria (IDIVAL), Universidad de Cantabria. Santander (España).



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

Presidente  
**Manuel Naves Díaz**

Vicepresidenta  
**Pilar Peris Bernal**

Secretaria  
**Minerva Rodríguez García**

Tesorero  
**José Luis Pérez Castrillón**

Vocales  
**Luis del Río Barquero**  
**José Antonio Riancho Moral**

Presidente Electo  
**Guillermo Martínez Díaz-Guerra**

Velázquez, 94 (1<sup>a</sup> planta)  
28006 Madrid

Tel: +34-648 949 755

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org

Edición



Avda. Reina Victoria, 47  
28003 Madrid  
Telf. +34-915 538 297  
correo@ibanezyplaza.com  
www.ibanezyplaza.com

Maquetación  
**Concha García García**

Traducción inglés  
**David Shea**

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:  
romm@ibanezyplaza.com

## Sumario

Vol. 13 - Nº 1 - Enero-Marzo 2021

### EDITORIAL

#### Hipercalcemia y enfermedades autoinmunes

Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ ..... 3

### ORIGINALES

#### Hipercalcemia en pacientes con artritis reumatoide: un estudio retrospectivo

Cordoba A, García-Unzueta MT, Riancho-Zarrabeitia L, Corrales A, Martínez-Taboada V, Riancho JA ..... 5

#### Asociación de parámetros bioquímicos del metabolismo óseo con progresión y/o desarrollo de nuevas calcificaciones aórticas

Gómez Alonso C, Rodríguez García M, Avello Llano N, García Gil-Albert C, Palomo Antequera C, Fernández Villabrille S, Rodríguez Carrio J, Díaz Sottolano AA, Fernández Martín JL, Cannata Andía JB, Naves Díaz M ..... 10

#### Búsqueda de variantes del gen *LRP4* en mujeres con alta masa ósea y en pacientes con malformación de Chiari tipo I

Martínez-Gil N, Grinberg D, Balcells S ..... 17

#### El fenómeno de *cut-out* en fractura intertrocanterica de fémur: análisis mediante modelo de elementos finitos

Arias-Blanco A, Marco M, Giner E, Miguélez MH, Caeiro-Rey JR, Larraínzar-Garijo R ..... 21

### REVISIÓN

#### Fisiopatología de la osteoporosis en las enfermedades articulares inflamatorias crónicas

Castañeda S, Garcés-Puentes MV, Bernad Pineda M ..... 32

### IMÁGENES EN OSTEOLOGÍA

#### Caso inusual de proliferación ósea: lesión de Nora

Moreno-Ballesteros A, García-Gómez FJ, De la Riva-Pérez PA, Calvo-Morón MC ..... 39

### ARTÍCULO ESPECIAL

#### Perfil asistencial del paciente con osteoporosis tributario de visita de telemedicina en la era post-COVID-19

Cancio JM, Capdevila-Reniu A, Casanova T, Cuadra L, Ivanov A, Llopis A, Santiago JM, Sopena E ..... 41

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

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

## Comité Editorial

**Dra. Teresita Bellido**

Departamento de Anatomía y Biología Celular. Departamento de Medicina, División de Endocrinología. Universidad de Indiana. Facultad de Medicina. Richard Roudebush Centro Médico de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos. Indianápolis. Indiana (Estados Unidos)  
Correo electrónico: [tbellido@iupui.edu](mailto:tbellido@iupui.edu)

**Dr. Ernesto Canalis**

Director, Centro de Investigaciones del Hueso. Profesor de Ortopedia y de Medicina. Centro de Salud de la Universidad de Connecticut. Farmington, CT (Estados Unidos)  
Correo electrónico: [canalis@uchc.edu](mailto:canalis@uchc.edu)

**Dra. Patricia Clark Peralta**

Jefa de la Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Infantil Federico Gómez-Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México (México)  
Correo electrónico: [patriciaclark@prodigy.net.mx](mailto:patriciaclark@prodigy.net.mx)

**Dr. Oswaldo Daniel Messina**

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de post grado 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](mailto:drosvaldodanielmessina@gmail.com)

**Dra. Lilian I Plotkin**

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Muscoloesquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis. Indiana (Estados Unidos)  
Correo electrónico: [lplotkin@iupui.edu](mailto:lplotkin@iupui.edu)

**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](mailto:mnaves.huca@gmail.com)

**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](mailto: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](mailto:Adiez@parcdesalutmar.cat)

**Dr. José Antonio 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](mailto:rianchoj@unican.es)

**Metodología, estudio de datos y estadística: Pedro Saavedra Santana**

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Departamento de Matemáticas. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: [pedro.saavedra@ulpgc.es](mailto:pedro.saavedra@ulpgc.es)

**Dr. Manuel Sosa Henríquez (Director)**

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](mailto:manuel.sosa@ulpgc.es)

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

Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)  
Correo electrónico: [mjgtr@us.es](mailto:mjgtr@us.es)

# Hipercalcemia y enfermedades autoinmunes

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100001>

Sosa Henríquez M<sup>1,2</sup>, Gómez de Tejada Romero MJ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)

<sup>2</sup> Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)

<sup>3</sup> Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

La hipercalcemia es un trastorno hidroelectrolítico muy frecuente en la práctica clínica diaria. Se define como la presencia de una concentración sérica de calcio superior a 2 desviaciones típicas del valor medio del laboratorio, el cual habitualmente es 10,6 mg/dL<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los niveles elevados de calcio en sangre aumentan la diferencia del potencial eléctrico entre las membranas celulares, lo que incrementa el umbral de despolarización. Clínicamente, la hipercalcemia puede presentar un espectro muy amplio que puede ir desde una cierta debilidad muscular, a la depresión y hasta el coma y la muerte, y ello depende de varios factores como la gravedad de la hipercalcemia, la velocidad de instauración de la misma y de otras circunstancias propias del paciente, como la edad, la comorbilidad y la medicación de base que reciba<sup>1</sup>. Por ello, no es extraño que dos pacientes con los mismos valores séricos elevados de calcio presenten una sintomatología completamente diferente.

Las causas de hipercalcemia pueden ser muy variadas. En nuestro medio, la más frecuente es la existencia de un hiperparatiroidismo primario<sup>2-4</sup>, una patología endocrina muy frecuente que tiene una incidencia en los Estados Unidos de 230 casos por 100.000 habitantes en la mujer, y de 85 casos por 100.000 habitantes en los varones<sup>3</sup>. Por otra parte, la artritis reumatoide es una enfermedad reumática de base autoinmune, asimismo muy frecuente<sup>5</sup> y que en España se calcula que tiene una prevalencia del 0,9% de la población<sup>6</sup>. En una reciente revisión de la comorbilidad descrita en la artritis reumatoide figura como la más frecuente la depresión, la cual no siempre es considerada una prioridad, alcanzando cifras que oscilan entre el 15 y el 29%<sup>6</sup>; pero, curiosamente, la hipercalcemia no figura entre ellas.

Hace algunos años varios estudios sugirieron que la hipercalcemia podría ser un marcador de la actividad de la artritis reumatoide. En la serie de Oelzner *et al.*, el 30,1% de los pacientes con artritis reumatoide tenían hipercalcemia y estos pacientes tenían cifras más elevadas de VSG y de PCR<sup>7</sup>, así como valores más bajos

de PTH y de 1,25 dihidroxivitamina D. En otra serie, los mismos autores sugieren que los niveles bajos de 1,25 dihidroxivitamina D podrían constituir una causa de la osteoporosis asociada a los pacientes afectados de artritis reumatoide<sup>8</sup>. Sin embargo, otros autores han descrito que la prevalencia de hipercalcemia y las causas de la misma son similares en la artritis reumatoide que en la población general<sup>9</sup>. Existe por lo tanto una controversia y se han publicado datos que apoyarían ambos puntos de vista: que la hipercalcemia forma parte del espectro clínico *per se*, quizá como un marcador de su actividad, y también el contrario, aquel que sugiere que las causas de hipercalcemia en los pacientes con artritis reumatoide son las mismas que en el resto de la población<sup>7-9</sup>.

Ahondando en el estudio de este dilema, en este número de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, Córdoba *et al.*<sup>10</sup> publican un estudio realizado en 500 pacientes afectados de artritis reumatoide entre los que se encuentra que 24 pacientes de ambos sexos tienen hipercalcemia. En ellos se encontraron posibles causas de la hipercalcemia en varios casos (9 pacientes con hiperparatiroidismo primario, un mieloma múltiple, una intoxicación de vitamina D, etc.) pero en un tercio de los mismos (8 de 24) no se encontró una causa que la justificara. Por otra parte, no pudieron establecer una relación entre la actividad de la artritis reumatoide y dicha hipercalcemia, por lo que los autores sugieren que ante la presencia de hipercalcemia en un paciente con artritis reumatoide es preciso realizar una búsqueda de alguna otra causa, pero que dicha búsqueda puede ser infructuosa en una elevada proporción de pacientes y que, por otra parte, la hipercalcemia no guarda relación con la actividad de la enfermedad.

Dicho de otra manera, los resultados del estudio de Córdoba *et al.*<sup>10</sup> muestran datos coincidentes con los de estudios previos en uno y otro sentido, sin ser concluyentes en ninguno de ellos, por lo que no cabe duda de que la tan repetida frase "se necesitan más estudios adicionales", es perfectamente válida en esta ocasión.



## Bibliografía

1. Horwitz MJ, Hodak SP, Stewart AF. Non-Parathyroid Hypercalcemia. *Prim Metab Bone Dis Disord Miner Metab.* 2013;562-71.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):333-4.
3. Wang A, Yuan L. Primary hyperparathyroidism. *Clin Case Reports.* 2019; 7(4):849-50.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
6. Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019; 33(5).
7. Oelzner P, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Müller A, Wolf G, et al. Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: Relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol Int.* 2006;26(10):908-15.
8. Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(3):193-8.
9. Ralston SH, Fraser WD, Jankowski J, Richards IM, Cowan RA, Capell HA, et al. Hypercalcaemia in rheumatoid arthritis revisited. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(1):22-4.
10. Cordoba A, García-Unzueta MT, Riancho-Zarrabeitia L, Corrales A, Martínez-Taboada V, Riancho JA. Hipercalcemia en pacientes con artritis reumatoide: un estudio retrospectivo. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2021;13(1):5-9.

# Hipercalcemia en pacientes con artritis reumatoide: un estudio retrospectivo

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100002>

Cordoba A<sup>1</sup>, García-Unzueta MT<sup>2</sup>, Riancho-Zarrabeitia L<sup>3,4</sup>, Corrales A<sup>3</sup>, Martínez-Taboada V<sup>3</sup>, Riancho JA<sup>1</sup>

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

2 Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

3 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria-IDIVAL. Santander (España)

4. Servicio de Reumatología. Hospital Sierrallana. Torrelavega (España)

Fecha de recepción: 31/10/2020 - Fecha de aceptación: 18/02/2021

## Resumen

**Objetivo:** Investigar la prevalencia de hipercalcemia en pacientes con artritis reumatoide (AR) y analizar las características clínicas y las causas de la hipercalcemia.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de revisión basado en casos que incluyó 500 pacientes con AR. Se identificaron los pacientes con niveles de calcio aumentados en al menos dos ocasiones.

**Resultados:** La hipercalcemia estuvo presente en 24 de los 500 pacientes con AR (4,8%). La edad osciló entre 50 y 80 años, con una media de 68±10 años. La duración media de la enfermedad fue de 10±7 años. De los pacientes con hipercalcemia, 22 eran mujeres postmenopáusicas (92%) y solo dos eran hombres (8%). El hiperparatiroidismo se encontró en 9 pacientes de la serie; solo un paciente tenía una hipercalcemia maligna debido a un mieloma múltiple, y un caso fue consecuencia de una intoxicación por vitamina D. En un paciente la hipercalcemia parecía relacionada con el síndrome calcio-alcalino. En el resto de pacientes, la hipercalcemia fue idiopática (8/24) o el estudio fue incompleto (4/24). No se encontró una relación evidente entre la actividad de la enfermedad y la aparición de hipercalcemia.

**Conclusión:** Al igual que sucede en la población general, el hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia en pacientes con AR. En algunos pacientes no se identificaron otros trastornos causantes de hipercalcemia, lo que plantea la posibilidad de una relación causal entre la AR y la hipercalcemia.

**Palabras clave:** hipercalcemia, artritis reumatoide, hiperparatiroidismo, vitamina D.

## INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia es un problema clínico relativamente común. Es un hallazgo de laboratorio frecuente, tanto en la práctica hospitalaria como en la extrahospitalaria. Los iones de calcio desempeñan un papel crítico en muchas funciones celulares. La hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D son las hormonas más importantes para la regulación del calcio. Las principales fuentes de calcio sérico son la absorción intestinal, estimulada por los metabolitos activos de vitamina D, y la resorción ósea, estimulada habitualmente por la PTH. Por lo tanto, la hipercalcemia se puede clasificar como dependiente de la PTH (debida al aumento de la secreción de PTH por las glándulas paratiroides) e independiente de la PTH. Estos últimos casos se deben a una mayor resorción ósea y/o a una mayor absorción intestinal de calcio, inducidas por factores distintos de la PTH. Entre ellos, la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) y las citoquinas producidas localmente son factores que a menudo causan hipercalcemia en pacientes con cáncer<sup>1</sup>. La síntesis extrarrenal no regulada de 1,25-dihidro-

droxivitamina D puede causar también hipercalcemia, particularmente en pacientes con trastornos granulomatosos crónicos y en algunos pacientes con linfoma<sup>2</sup>.

La mayoría de los casos de hipercalcemia observados en la práctica médica se deben a hiperparatiroidismo primario o neoplasias malignas; conjuntamente, estas causas representan más del 90 por ciento de los casos. Las causas menos comunes incluyen trastornos granulomatosos, intoxicación por vitamina D, terapia con litio o tiazidas, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, etc. Entre las enfermedades del aparato locomotor, la sarcoidosis y los tumores óseos metastásicos son causas bien conocidas de hipercalcemia. Sin embargo, la relación entre la artritis reumatoide (AR) y la hipercalcemia no está clara y se han notificado resultados contradictorios<sup>3-5</sup>. Así, mientras que Ralston y cols. sólo encontraron 1 paciente con hipercalcemia entre 102 pacientes con AR<sup>5</sup>, se ha publicado una frecuencia mucho más alta, hasta un 30%, en algunas series<sup>3</sup>. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de hipercalcemia y su origen en pacientes no seleccionados con AR.



Correspondencia: José A. Riancho (rianchoj@unican.es)

## PACIENTES Y MÉTODOS

Investigamos 500 pacientes no seleccionados con un diagnóstico de AR<sup>6</sup>, atendidos en la consulta de Reumatología del Hospital Marqués de Valdecilla. Este es un hospital terciario que atiende a una población de unas 350.000 personas.

Una búsqueda computarizada de los análisis de sangre realizados a estos pacientes durante un periodo de 15 años (2002-2016) permitió identificar los valores de calcio total e ionizado. La hipercalcemia se definió como una concentración total de calcio sérico superior a 10,4 mg/dl, y/o calcio ionizado superior a 1,35 mmol/l (los límites del rango normal), en al menos dos determinaciones. Se revisaron las historias de los pacientes con hipercalcemia y se extrajeron los datos clínicos y bioquímicos de acuerdo con un protocolo estándar. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria, que no consideró necesario el consentimiento por escrito de los pacientes debido al carácter observacional retrospectivo del estudio.

Se hizo una búsqueda en *Pubmed* con los términos "artritis reumatoide" e "hipercalcemia". También se comprobaron las referencias secundarias de los documentos pertinentes.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Un total de 476 pacientes (95,2%) tenían niveles séricos normales de calcio, mientras que 24 pacientes (4,8%) presentaron hipercalcemia, de acuerdo con la definición anterior.

Las características demográficas, clínicas y de laboratorio se enumeran en la tabla 1. En resumen, la muestra de AR con hipercalcemia (n=24) mostró una preponderancia de género femenino (22 de 24, 92%) y tenía una edad media de 68±10 años (50-80). La mayoría de los pacientes tenían AR de larga evolución (duración media de la enfermedad en el momento de la identificación de la hipercalcemia, 10±7 años; rango 2-21), pero en 5 casos el diagnóstico de AR e hipercalcemia fueron simultáneos. Un 72% de los pacientes tenían factor reumatoide y/o anticuerpos antipeptidos citrulinados positivos. No inesperadamente, el espectro clínico era bastante variado. Globalmente, 11 de los 24 pacientes con hipercalcemia (46%) tenían marcadores inflamatorios elevados (PCR o VSG) en ese momento. Solo 10 pacientes (42%) tenían evidencia de artritis en el momento de la hipercalcemia, y solo 6 de ellos tenían artritis y aumento de los marcadores inflamatorios. Cuatro pacientes estaban tomando suplementos de vitamina D y 9 recibían suplementos de calcio. En todos los casos, excepto en uno, las dosis eran bajas y no se pudieron considerar como la causa de la hipercalcemia.

### Causas de hipercalcemia

Tras los estudios diagnósticos, se encontró un hiperparatiroidismo primario en 9 pacientes (Figura 1). Esto representa el 1,8% de los 500 pacientes con AR, y el 37% de los 24 pacientes con hipercalcemia. Los niveles séricos de PTH variaron entre 73 y 283 pg/ml (rango normal <65 pg/ml). En 6 pacientes se identificó un adenoma paratiroideo por gammagrafía o durante la exploración quirúrgica. Tres pacientes rechazaron los estudios de imagen. Dos pacientes fueron sometidos a cirugía, 4 recibieron antirresortivos y 3 no recibieron ninguna terapia específica.

Sólo uno de los pacientes tuvo una hipercalcemia maligna, debida a un mieloma múltiple. En otro paciente, la hipercalcemia fue debida a una intoxicación por vitamina D. En un paciente, la hipercalcemia podría deberse

**Tabla 1. Características de los pacientes con hipercalcemia**

Parámetro	Valor
Edad a la detección de hipercalcemia	68 ± 10 años
Duración de la AR	10 ± 7 años
FR+	12/24 (50%)
ACCP+	12/24 (50%)
Calcio total sérico	10,8 ± 0,5 mg/dl
Calcio iónico sérico	1,41 ± 0,1 mmol/l
PCR	2,3 ± 4,8 mg/dl
VSG	31 ± 33 mm/h
Creatinina	1,2 ± 0,7 mg/dl
PTH	87 ± 80 pg/ml
25-OH-vitamina D	46 ± 66 ng/ml

Variables expresadas como media ± desviación estándar o número y porcentaje. AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; ACCP: anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados.

al síndrome calcio-alcálico, una situación similar al síndrome leche-alcálico. Este diagnóstico se basó en el hecho de que la hipercalcemia se asoció con insuficiencia renal y el paciente había sido tratado con suplementos de carbonato de calcio y tiazidas.

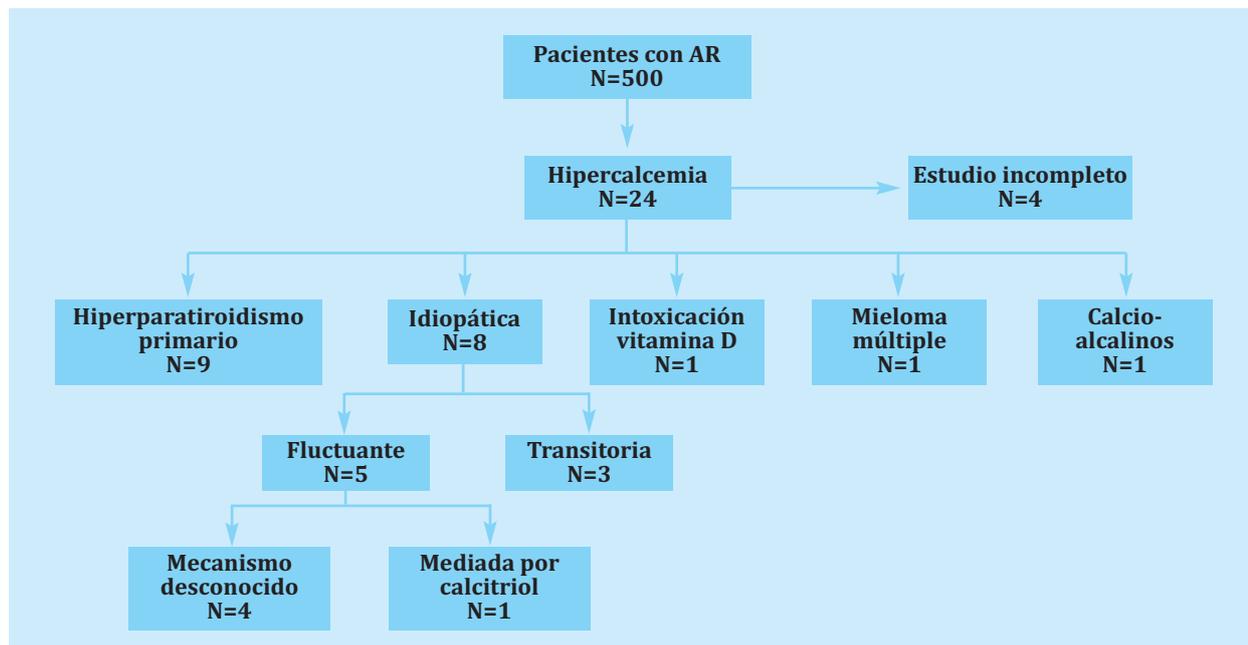
En los demás pacientes de nuestra serie (8/24), se desconocía la causa de la hipercalcemia y, por lo tanto, puede considerarse idiopática. Entre este grupo, la hipercalcemia era fluctuante (alternando niveles normales y aumentados) en 5 pacientes, mientras que en los otros 3 fue transitoria. La hipercalcemia siempre fue leve y asintomática. Aunque algunos pacientes mostraban una elevación de los marcadores de inflamación, la revisión de los casos no reveló una relación de la calcemia con los brotes clínicos de la enfermedad. En 4 pacientes, los estudios complementarios y el seguimiento excluyeron trastornos que se sabe que están asociados con hipercalcemia (como cáncer, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, etc.). Sin embargo, en otros 4 pacientes el estudio fue limitado, insuficiente para establecer con seguridad la etiología de la hipercalcemia.

Ninguno de los pacientes presentó hipercalcemia secundaria a enfermedades granulomatosas (como tuberculosis y sarcoidosis) o neoplasia de órganos sólidos. Sin embargo, una paciente tenía hipercalcemia mediada por el aumento de los niveles de 1,25-dihidroxitamina D, con PTH suprimida y aumento de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Ni en el estudio inicial (que incluyó TAC, PET y biopsia de médula ósea), ni durante el seguimiento se encontraron signos de neoplasia, adenopatías o enfermedad granulomatosa. El tratamiento con corticoides consiguió la plena normalización de los parámetros bioquímicos, pero no se pudo identificar la fuente de 1,25-dihidroxitamina D.

## DISCUSIÓN

La AR es un trastorno inflamatorio sistémico crónico. Aunque los tejidos articulares son el foco principal del proceso inflamatorio, la enfermedad también tiene consecuencias para el tejido óseo, tanto local como sistémicamente. En particular, la AR causa un aumento de la

**Figura 1. Causas de hipercalcemia en esta serie**



resorción ósea, que se traduce localmente en erosiones y osteopenia yuxtaarticular, y sistémicamente en reducción de la masa ósea y mayor riesgo de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, se discute la asociación de la AR con la hipercalcemia (Tabla 2).

Hace casi 4 décadas, Kennedy y cols. señalaron la presencia de hipercalcemia en 23 de 50 pacientes con AR (46%). En 7 casos (14%) la hipercalcemia era permanente. La causa no estaba clara. Muchos pacientes tenían una enfermedad activa y algunas características bioquímicas que sugerían un hiperparatiroidismo, pero los niveles séricos de PTH estaban dentro del rango normal<sup>4</sup>. Sin embargo, Scott y cols. notificaron una frecuencia muy baja de hipercalcemia entre los pacientes con AR, del 0,5% entre los pacientes ambulatorios y del 0-2% entre los hospitalizados<sup>7</sup>. Esos hallazgos son similares a los de Ralston y cols., quienes encontraron sólo un caso de hipercalcemia en un grupo de 102 pacientes con AR estudiados durante un periodo de 3 meses<sup>5</sup>. Por otro lado, en un estudio más reciente de Oelzner y cols. que incluyó 146 pacientes alemanes con AR, la frecuencia de hipercalcemia fue del 30%. Dado que los altos niveles de calcio estaban correlacionados con valores más elevados de VSG y PCR, así como niveles más bajos de PTH y 1,25-dihidroxivitamina D, sugirieron que la hipercalcemia era probablemente la consecuencia del aumento de la resorción ósea en relación con la actividad de la enfermedad<sup>3</sup>.

En nuestro estudio, la frecuencia de hipercalcemia entre los pacientes con AR fue del 4,8%, que es intermedia entre las señaladas en los estudios anteriores. Es interesante notar que, a diferencia de los estudios previos, no observamos una asociación clara entre la actividad de la AR y la hipercalcemia. Sin embargo, las diferencias en las características de los pacientes, y específicamente la disponibilidad de fármacos modificadores de la enfermedad más potentes en los últimos años, hacen difícil comparar las series antiguas con las más recientes.

En cuanto a la etiología de la hipercalcemia, el hiperparatiroidismo primario parece ser la causa más común en los pacientes con AR, de manera similar a lo que sucede en

la población general. La prevalencia del hiperparatiroidismo en la población caucásica es de aproximadamente 0,2-0,9%<sup>8,9</sup>. Por lo tanto, la frecuencia del 1,8% que encontramos en la AR puede ser algo mayor de lo esperado. Sin embargo, el tamaño limitado de la muestra no nos permite establecer firmemente que la frecuencia del hiperparatiroidismo primario sea mayor en la AR que en la población general. No obstante, recientemente se ha publicado una mayor prevalencia del hiperparatiroidismo en otras cohortes de AR, con una frecuencia media de alrededor del 2,8%<sup>10</sup>. Por otro lado, vale la pena mencionar que los pacientes con hiperparatiroidismo pueden tener una variedad de manifestaciones musculoesqueléticas, incluyendo dolor y condrocalcinosis<sup>11-13</sup>, que deben interpretarse adecuadamente y no confundirse con las consecuencias de la AR u otros trastornos reumáticos.

En la población general, el cáncer es la segunda causa más común de hipercalcemia<sup>14,15</sup>. En nuestra serie de AR, sólo un paciente tenía hipercalcemia relacionada con una neoplasia maligna, lo que es tranquilizador en el contexto del aumento del riesgo de cáncer notificado en la AR<sup>16</sup>.

El síndrome calcio-alcalino, una actualización del cuadro anteriormente conocido como síndrome leche-alcalino, caracterizado por la tríada de hipercalcemia, alcalosis metabólica e insuficiencia renal, secundario a la ingesta de cantidades variables de calcio junto con un alcalino absorbible, representa, según datos recientes, la tercera causa más común de hipercalcemia<sup>17-19</sup>. Un paciente de nuestra cohorte presentaba un cuadro consistente con ese síndrome.

En una proporción significativa de pacientes, la causa de la hipercalcemia seguía sin estar clara. Los pacientes con linfoma y con trastornos granulomatosos (como tuberculosis o sarcoidosis) pueden tener hipercalcemia debida a la síntesis extrarrenal no regulada de 1,25-dihidroxivitamina D<sup>20,21</sup>. En la serie actual, una paciente tenía hipercalcemia recurrente asociada con niveles altos de 1,25-dihidroxivitamina D. Consistente con una fuente extrarrenal, los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D y calcio se normalizaron con terapia con glucocorticoides. Sin embargo, después de un amplio estudio, que incluyó exploraciones repetidas con

Tabla 2. Estudios de hipercalcemia en pacientes con artritis reumatoide (AR)

Autor, año (referencia)	N hipercalcemia/total	Sexo, mujer/hombre	Edad, años	Calcio máximo, mg/dl	Causa de hipercalcemia
Kennedy, 1979 <sup>4</sup>	7/50	7 /0	NC	11,2	AR
Bramble, 1980 <sup>30</sup>	2/50	NC	NC	NC	NC
Scott, 1981 <sup>7</sup>	2/20 (ambulatorios) 2/193 (hospitalizados)	NC	NC	11,2	NC
Gates, 1986 <sup>24</sup>	Caso único	0/1	35	13,4	AR
Ralston, 1990 <sup>5</sup>	1/102 21/-	1/0 NC	NC	NC	Hiperparatiroidismo, 15 Tiazidas, 4 Cáncer, 2
Oelzner, 2006 <sup>3</sup>	44/146	NC	NC	NC	AR
Mudge, 2012 <sup>31</sup>	Caso único	1/0	60	11,1	AR
Abrar-Ahmad, 2016 <sup>32</sup>	Caso único	1/0	77	11,5	Hiperparatiroidismo
Serie actual	24/500	22/2	50-80 (media 68)	12,3	Hiperparatiroidismo, 9 Mieloma múltiple, 1 Calcio-alcinos, 1 Intoxicación vitamina D, 1 Idiopático, 8 Estudio incompleto, 4

NC: no consta.

PET, TAC y biopsias de médula ósea, no se pudo encontrar evidencia de trastorno granulomatoso o cáncer. Por otro lado, la edad de la paciente y el curso temporal de los niveles séricos de calcio y 1,25-dihidroxitamina D no encajan en el espectro de la deficiencia genética de CYP24A1, enzima que metaboliza 25 y 1,25-dihidroxitamina D<sup>22,23</sup>. Por lo tanto, la AR, aunque inactiva, era la explicación más probable para la síntesis anormal de 1,25-dihidroxitamina D. Cabe notar que Gates publicó el caso de un paciente similar a este<sup>24</sup>. Los mecanismos que relacionan la AR con la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D no están claros, pero podrían depender de la activación de macrófagos mediada por citoquinas. Sean cuales sean los mecanismos implicados, estos parecen ser casos muy raros. De hecho, la AR no figuraba entre los trastornos subyacentes en una serie de 101 pacientes con hipercalcemia mediada por 1,25-dihidroxitamina D<sup>25</sup>.

Estudios epidemiológicos futuros, con cohortes más grandes de pacientes con AR, ayudarían a aclarar si la frecuencia del hiperparatiroidismo aumenta en la AR. Además, los estudios clínicos cuidadosos de pacientes en los que el análisis diagnóstico no revela otras causas de hipercalcemia aparte de la AR pueden ayudar a entender mejor la fisiopatología de esos casos raros.

El tratamiento de la hipercalcemia en la AR debe tener en cuenta la causa y los mecanismos responsables del aumento del calcio sérico. Las medidas generales deben incluir la retirada de suplementos de calcio y otros medicamentos que induzcan hipercalcemia (como litio o tiazidas) y mantener una hidratación adecuada. En casos graves agudos, se indican líquidos intravenosos, bifosfonatos como el ácido zoledrónico y, a veces, calcitonina<sup>26</sup>. Para los pacientes con un adenoma paratiroideo, la extirpación quirúrgica

es la terapia de elección, pero los procedimientos no invasivos pueden ser útiles en pacientes de muy alto riesgo quirúrgico<sup>27,28</sup>. En estos pacientes, el tratamiento farmacológico con cinacalcet o agentes antirresortivos puede ayudar a controlar la hipercalcemia<sup>9</sup>. En la hipercalcemia mediada por 1,25-dihidroxitamina D, los corticosteroides suelen ser muy eficaces, pero el ketoconazol o los antipalúdicos también pueden ayudar a controlar la hidroxilación extrarrenal de vitamina D y, en consecuencia, normalizar los niveles<sup>2,29</sup>.

## CONCLUSIÓN

En este estudio de una cohorte de 500 pacientes con AR, la hipercalcemia estuvo presente en el 4,8%. Al igual que sucede en la población general, el hiperparatiroidismo primario fue la causa más común. En algunos pacientes, no se identificaron otros trastornos causantes de hipercalcemia, lo que plantea la posibilidad de una relación causal entre la AR y la hipercalcemia. Sin embargo, en esos casos no encontramos una clara asociación entre la actividad de la enfermedad y los niveles de calcio.

Aunque limitado por su carácter retrospectivo, nuestro estudio añade así información útil sobre la epidemiología de la hipercalcemia y la AR. Estos resultados sugieren que la hipercalcemia tiene una frecuencia similar en la AR y en la población general y que las causas son similares. Aunque el estudio fue incompleto en algunos casos, nuestros datos apoyan que la mayor parte de los pacientes presentan otro diagnóstico subyacente como causante de la hipercalcemia. Por lo tanto, si se descubre hipercalcemia en un paciente con AR, se debe realizar una búsqueda de causas subyacentes, particularmente hiperparatiroidismo y cáncer.



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

## Bibliografía

1. Bollerslev J, Pretorius M, Heck A. Parathyroid hormone independent hypercalcemia in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):621-38.
2. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 2016;37(5):521-47.
3. Oelzner P, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Müller A, Wolf G, et al. Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol Int.* 2006;26(10):908-15.
4. Kennedy AC, Allam RF, Rooney PJ, Watson ME, Fairney A, Buchanan KD, et al. Hypercalcaemia in rheumatoid arthritis: investigation of its causes and implications. *Ann Rheum Dis.* 1979;38(5):401-12.
5. Ralston SH, Fraser WD, Jankowski J, Richards IM, Cowan RA, Capell HA, et al. Hypercalcaemia in rheumatoid arthritis revisited. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(1):22-4.
6. Van Der Linden MPM, Knevel R, Huijzinga TWJ, Van Der Helm-Van Mil AHM. Classification of rheumatoid arthritis: Comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):37-42.
7. Scott DL, Farr M, Hawkins CF, Wilkinson R, Bold AM. Serum calcium levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(6):580-3.
8. Minisola S, Pepe J, Scillitani A, Cipriani C. Explaining geographical variation in the presentation of primary hyperparathyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(8):641-3.
9. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018;391(10116):168-78.
10. Emamifar A, Jensen Hansen IM. The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(21):e10865.
11. Rubin MR, Silverberg SJ. Rheumatic manifestations of primary hyperparathyroidism and parathyroid hormone therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4(2):179-85.
12. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28:287-304.
13. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16033.
14. Meng QH, Wagar EA. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(3):107-19.
15. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016;12(5):426-32.
16. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):212.
17. Kaklamanos M, Perros P. Milk alkali syndrome without the milk. *BMJ.* 2007;335(7616):397-8.
18. Beall DP, Henslee HB, Webb HR, Scofield RH. Milk-alkali syndrome: a historical review and description of the modern version of the syndrome. *Am J Med Sci.* 2006;331(5):233-42.
19. Fernández García M, Riancho Moral JA, Hernández Hernández JL. Síndrome calcio-alcalinos: actualización de un antiguo problema clínico. *Med Clin (Barc).* 2011;137(6):269-72.
20. Kallas M, Green F, Hewison M, White C, Kline G. Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia: a case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3111-7.
21. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Reports.* 2018;8:255-67.
22. Woods GN, Saitman A, Gao H, Clarke NJ, Fitzgerald RL, Chi N-W. A young woman with recurrent gestational hypercalcemia and acute pancreatitis caused by CYP24A1 deficiency. *J Bone Miner Res.* 2016;31(10):1841-4.
23. Carpenter TO. CYP24A1 loss of function: Clinical phenotype of monoallelic and biallelic mutations. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:337-40.
24. Gates S, Shary J, Turner RT, Wallach S, Bell NH. Abnormal calcium metabolism caused by increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in a patient with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res.* 1986;1(2):221-6.
25. Donovan PJ, Sundac L, Pretorius CJ, d'Emden MC, McLeod DSA. Calcitriol-mediated hypercalcemia: causes and course in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4023-9.
26. Carrick AI, Costner HB. Rapid Fire: Hypercalcemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(3):549-55.
27. Sormaz IC, Poyanlı A, Açar S, İşcan AY, Özgür İ, Tunca F, et al. The results of ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation in hyperparathyroid patients in whom surgery is not feasible. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(4):596-602.
28. Riancho JA, Lastra P, Amado JA. Alcoholization: An option for the treatment of hyperparathyroidism. *Med Clin (Barc).* 2009;132(17):682-3.
29. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(5):442-7.
30. Bramble MG, Blake DR, White T, Sly J, Kerr DN. Ionised calcium in rheumatoid arthritis: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J.* 1980;281(6244):840-1.
31. Mudge CS, Yoo DC, Noto RB. Rheumatoid arthritis demonstrated on PET/CT as the etiology of hypercalcemia. *Med Health R I.* 2012;95(2):54-6.
32. Abrar-Ahmad Z. Rheumatoid arthritis and primary hyperparathyroidism. *J Rheumatol Neuromuscul Syst.* 2016;1(1):002.

# Asociación de parámetros bioquímicos del metabolismo óseo con progresión y/o desarrollo de nuevas calcificaciones aórticas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100003>

Gómez Alonso C<sup>1</sup>, Rodríguez García M<sup>2</sup>, Avello Llano N<sup>3</sup>, García Gil-Albert C<sup>3</sup>, Palomo Antequera C<sup>4</sup>, Fernández Villabrille S<sup>1</sup>, Rodríguez Carrio J<sup>5</sup>, Díaz Sottolano AA<sup>6</sup>, Fernández Martín JL<sup>1</sup>, Cannata Andía JB<sup>1</sup>, Naves Díaz M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Red de Investigación Renal del Instituto de Salud Carlos III (REDinREN del ISCIII). Oviedo (España)

<sup>2</sup> Área Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, ISPA. REDinREN del ISCIII. Oviedo (España)

<sup>3</sup> Laboratorio de Medicina. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (España)

<sup>4</sup> Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, ISPA. Oviedo (España)

<sup>5</sup> Investigación Básica y Tradicional en Enfermedades inflamatorias Crónicas. Universidad de Oviedo, ISPA. Oviedo (España)

<sup>6</sup> Hospital de Cabueñes, ISPA. Gijón (España)

Fecha de recepción: 13/12/2020 - Fecha de aceptación: 07/02/2021

## Resumen

**Objetivo:** Los parámetros bioquímicos siguen siendo la opción más utilizada para el seguimiento de pacientes con alteraciones metabólicas óseas. El objetivo del estudio fue valorar la asociación de algunos marcadores bioquímicos del metabolismo óseo con aparición y progresión de calcificaciones aórticas.

**Material y métodos:** Se seleccionaron aleatoriamente 624 hombres y mujeres mayores de 50 años que cumplimentaron un cuestionario y a los que se realizaron dos radiografías laterales dorso-lumbares y densitometría ósea. Cuatro años más tarde, en 402 sujetos se repitieron los mismos estudios junto con un estudio bioquímico.

**Resultados:** La edad y la proporción hombres fue superior en los que tuvieron "progresión global" de calcificación aórtica (progresión de las ya existentes más las nuevas). Los niveles séricos de calcio y calcitriol fueron significativamente superiores y los de osteocalcina significativamente inferiores en los que se observó "progresión global" de calcificación aórtica. El análisis multivariante mostró que únicamente la osteocalcina se asoció de forma independiente con "progresión global" de calcificación aórtica, con una disminución del 18% por cada incremento de 1 ng/mL en los niveles de osteocalcina (*odds ratio* (OR)=0,82; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,71-0,92). La categorización de la osteocalcina en terciles mostró que los sujetos del primer tercil (<4,84 ng/mL) se asociaron con mayor proporción de nuevas calcificaciones aórticas: (OR=2,45; IC 95%: 1,03-3,56) respecto al tercer tercil (>6,40 ng/mL).

**Conclusión:** Los niveles séricos de osteocalcina podrían ser un marcador bioquímico para evaluar la aparición y/o a evolución de la calcificación aórtica. No obstante, se necesita determinar con mayor precisión como podría ejercer este efecto protector en el proceso de calcificación vascular.

**Palabras clave:** osteocalcina, calcificación vascular, marcadores bioquímicos, densidad mineral ósea.

## INTRODUCCIÓN

Aterosclerosis, arteriosclerosis, calcificación vascular y osteoporosis son trastornos frecuentes relacionados con la edad asociados con una elevada morbilidad y mortalidad<sup>1,2</sup>. Debido al aumento de la esperanza de vida en la población española, es esperable que en las próximas décadas estas alteraciones sean cada vez más frecuentes.

Si bien recientemente se ha trabajado en el desarrollo de técnicas no invasivas para la detección precoz de calcificaciones vasculares, como la velocidad de la onda de

pulso y la ecografía carotídea sin contraste, los parámetros bioquímicos séricos siguen siendo la opción más utilizada para el seguimiento de pacientes con alteraciones metabólicas óseas<sup>3-5</sup>.

Disponer de herramientas no invasivas de fácil acceso como los marcadores bioquímicos, permiten adoptar medidas terapéuticas con objeto de mitigar el efecto deletéreo de la pérdida de masa ósea. Teniendo en cuenta que osteoporosis y calcificación vascular comparten mecanismos etiopatogénicos<sup>6,7</sup>, algunos parámetros bioquí-



micos utilizados para el estudio del metabolismo óseo podrían servir como posibles marcadores de calcificación vascular. Por tanto, el objetivo de este estudio fue valorar la asociación de algunos marcadores bioquímicos del metabolismo óseo con la aparición y progresión de calcificaciones aórticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó con datos pertenecientes a un proyecto europeo diseñado para conocer la prevalencia de fractura vertebral (*European Vertebral Osteoporosis Study* - EVOS)<sup>8</sup>, en el que participó el Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se seleccionaron aleatoriamente del registro municipal de Oviedo 308 hombres y 316 mujeres mayores de 50 años. El protocolo al que hace referencia este estudio consistió en la cumplimentación de un cuestionario sobre factores de riesgo relacionados con osteoporosis, dos radiografías laterales dorso-lumbares y una densitometría ósea (DXA) (el estudio radiográfico no se completó solo en 2 casos), y la recogida de mediciones antropométricas como altura y peso para determinar el índice de masa corporal (IMC). Todos los sujetos tenían suficiente capacidad ambulatoria para subir dos pisos sin ascensor y el 99% vivía en su propio domicilio.

A los 4 años se les invitó a repetir el estudio radiológico, la densitometría ósea, las mediciones antropométricas, un cuestionario sobre factores de riesgo de osteoporosis y un estudio bioquímico. En el segundo control participaron 402 sujetos (213 mujeres y 189 hombres), de los que 335 estuvieron de acuerdo en realizar el estudio bioquímico. Un total de 67 sujetos (16,7%) se excluyeron del análisis por haber recibido tratamiento para la osteoporosis o cuya función renal estuviera deteriorada con creatininas séricas superiores a 0,8 mg/dL en mujeres y 1,1 mg/dL en hombres, respectivamente. Se dispuso de todos los datos al inicio y a los 4 años en 262 sujetos.

### Evaluación de la progresión de calcificación vascular

La calcificación aórtica abdominal fue evaluada por 2 investigadores independientes, y se definió y clasificó en grado 0 (ausente), grado 1 (leve-moderada) y grado 2 (severa). Calcificaciones aisladas puntiformes, una calcificación lineal visible en menos de 2 cuerpos vertebrales o una placa densa calcificada fueron definidas como calcificación leve-moderada<sup>9</sup>. La presencia de una calcificación lineal visible a lo largo de al menos dos cuerpos vertebrales y/o la presencia de dos o más placas densas calcificadas se definió como calcificación severa. El grado de concordancia intra e inter observador en el análisis de las radiografías fue del 92% y 90%, respectivamente, con un coeficiente Kappa de 0,78 y 0,73, datos que indican una buena reproducibilidad<sup>9</sup>.

La progresión de la calcificación aórtica se determinó comparando las radiografías realizadas en el inicio con las realizadas a 4 años. Se definió como "progresión global" de calcificación aórtica cuando coexistió aumento de magnitud de la calcificación aórtica basal a la par que aparición de nuevas calcificaciones comparando las radiografías del inicio con las realizadas 4 años más tarde.

### Evaluación densitométrica

La densidad mineral ósea (DMO) se midió con un densitómetro Hologic® QDR-1000 DXA (Hologic Inc., Waltham,

Massachusetts, EE.UU.). En todos los casos, se analizaron la columna lumbar antero-posterior (L2-L4) y la extremidad proximal del fémur derecho. Para la evaluación de la DMO lumbar, se excluyeron 4 sujetos con artrosis degenerativa marcada. Los coeficientes de variación (CV) fueron de 1,2% y 1,9%, respectivamente<sup>9</sup>. El control de precisión y calidad fue realizado diariamente con un *phantom* de columna lumbar, con el que se obtuvo un CV de 0,0±0,1%. En el cuarto año se determinó la DMO en las mismas áreas utilizadas en el primer estudio, y el porcentaje de cambio entre ambas mediciones fue utilizado para evaluar los cambios en DMO.

### Análisis bioquímico

En el estudio basal no se realizó estudio bioquímico. A los 4 años, se tomó una muestra de sangre y orina en ayunas a cada sujeto participante en el estudio. Una vez separado el suero, este último y la orina se mantuvieron congeladas a -80°C hasta su cuantificación. Se midió calcio, creatinina, fósforo, fosfatasa alcalina total y fosfatasa ácido tartrato resistente sérica utilizando un autoanalizador (Hitachi Mod. 717, Ratigen, Alemania). Los niveles séricos de calcidiol (25OHD) se determinaron mediante extracción previa con acetonitrilo (IDS, Ltd., Bolton, Reino Unido), cuyos coeficientes de variación (CV) intra e interensayo fueron, respectivamente, del 5,2% y del 8,2%.

Los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D se midieron por radio-inmunoensayo (IDS, Ltd.); los CV intra e interensayo fueron 6,5% y 9%, respectivamente. Los niveles de PTH intacta y osteocalcina total se midieron por radio-inmunoensayo (Instituto Nichols, San Juan de Capistrano, California, EE.UU.); los valores de CV intra e interensayo fueron 2,6% y 5,8% para PTH y 4,5% y 5,1% para osteocalcina, respectivamente.

Todos los estudios realizados siguieron los principios enunciados en la declaración de Helsinki y fueron formalmente aprobados por el Comité de Ensayos Clínicos del Principado de Asturias.

### Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando la versión 17.0 de SPSS para Windows. Las variables cuantitativas se analizaron mediante t de Student y las cualitativas por chi-cuadrado.

Se realizó análisis a nivel multivariante utilizando regresión logística ajustando por edad, sexo e IMC, en aquellos marcadores séricos o urinarios en los que el análisis univariante se asoció significativamente con progresión y/o aparición de nueva calcificación aórtica abdominal.

Se realizaron correlaciones de Pearson entre aquellos parámetros bioquímicos que, a nivel multivariante, mostraran una asociación significativa con el porcentaje de cambio en DMO entre ambos estudios transversales.

## RESULTADOS

La edad media de los que tuvieron "progresión global" de calcificación aórtica (progresión de las calcificaciones vasculares ya existentes más las nuevas calcificaciones vasculares) fue superior a la edad de aquellos en los que no se observó esta situación (Tablas 1 y 2), pero no hubo diferencias de edad en los que solo tuvieron como cambio la aparición de una nueva calcificación aórtica en el control a los 4 años (Tabla 3). El IMC fue similar en aquellos con calcificación aórtica, tanto en los que la calcificación progresó, como en aquellos con nuevas calcificaciones o considerando ambas variaciones en conjunto (Tablas 1-3).

**Tabla 1. Variables clínicas, antropométricas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral en presencia o ausencia de “progresión global” de calcificación vascular (CV)**

Progresión más nuevas CV	Calcificación aórtica (n=118)	No calcificación aórtica (n=144)	Valor de p
Sexo masculino	77 (72,3%)	61 (42,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Fumador	23 (19,5%)	18 (12,5%)	0,121
Edad (años)	69,6 ± 7,7	66,4 ± 8,9	<b>0,002</b>
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	28,0 ± 3,8	28,4 ± 4,2	0,367
PTH (pg/mL)	54,0 ± 27,1	51,8 ± 20,5	0,460
Fosfatasa alcalina (UI/L)	177 ± 89	175 ± 55	0,817
Calcio (mg/dL)	9,46 ± 0,30	9,35 ± 0,34	<b>0,011</b>
Fósforo (mg/dL)	3,45 ± 0,44	3,44 ± 0,48	0,964
Calcidiol (ng/mL)	15,5 ± 7,5	17,4 ± 9,8	0,092
Calcitriol (pg/mL)	43,9 ± 17,3	39,4 ± 14,4	<b>0,025</b>
Osteocalcina (ng/mL)	5,42 ± 1,76	6,22 ± 2,15	<b>0,002</b>
FATR (U/L)	2,02 ± 0,65	2,13 ± 0,64	0,212
Ca/creatinina orina	0,18 ± 0,11	0,17 ± 0,10	0,675

Las variables están expresadas en número (porcentaje) y en media ± desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PTH: parathormona; FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente.

**Tabla 2. Variables clínicas, antropométricas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral en presencia o ausencia de progresión de calcificaciones vasculares (CV)**

Progresión CV	Calcificación aórtica (n=62)	No calcificación aórtica (n=144)	Valor de p
Sexo masculino	40 (64,5%)	61 (42,4%)	<b>0,003</b>
Fumador	13 (21,0%)	18 (12,5%)	0,119
Edad (años)	70,6 ± 8,2	66,4 ± 8,9	<b>0,002</b>
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	27,8 ± 4,0	28,4 ± 4,2	0,319
PTH (pg/mL)	54,7 ± 29,2	51,8 ± 20,5	0,428
Fosfatasa alcalina (UI/L)	175 ± 51	175 ± 55	1,000
Calcio (mg/dL)	9,48 ± 0,26	9,35 ± 0,34	<b>0,009</b>
Fósforo (mg/dL)	3,42 ± 0,45	3,44 ± 0,48	0,774
Calcidiol (ng/mL)	14,8 ± 7,6	17,4 ± 9,8	0,082
Calcitriol (pg/mL)	42,8 ± 17,2	39,4 ± 14,4	0,154
Osteocalcina (ng/mL)	5,46 ± 1,87	6,22 ± 2,15	<b>0,019</b>
FATR (U/L)	2,09 ± 0,58	2,13 ± 0,64	0,692
Ca/creatinina orina	0,17 ± 0,10	0,17 ± 0,10	0,891

Las variables están expresadas en número (porcentaje) y en media ± desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PTH: parathormona; FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente.

El sexo masculino fue significativamente más frecuente en aquellos en los que se observó progresión de las calcificaciones aórticas ya existentes y/o nuevas calcificaciones aórticas. Por el contrario, no hubo diferencias en el hábito tabáquico (Tablas 1-3).

Respecto a los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, los niveles séricos de calcio y calcitriol fueron significativamente superiores y los de osteocalcina significativamente inferiores en aquellos sujetos en los que se observó “progresión global” de la calcificación aórtica (calcificaciones nuevas más progresión de la calcificación vascular) (Tabla 1).

El análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC mostró que el único marcador bioquímico que se asoció de forma independiente con “progresión global” de calcificación aórtica fue la osteocalcina, mostrando que incrementos de 1 ng/mL se asociaron con una disminución de un 18% en la progresión de calcificación aórtica (*odds ratio* (OR)=0,82; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,71-0,95) (Tabla 4). La edad y el sexo masculino también se asociaron significativamente con progresión de calcificación vascular (OR=1,05; IC 95%: 1,01-1,08 y OR=2,06; IC 95%: 1,20-3,54, respectivamente) (Tabla 4).

**Tabla 3. Variables clínicas, antropométricas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral en presencia o ausencia de nuevas calcificaciones vasculares (CV)**

Nuevas CV	Calcificación aórtica (n=56)	No calcificación aórtica (n=144)	Valor de p
Sexo masculino	37 (66,1%)	61 (42,4%)	<b>0,004</b>
Fumador	10 (17,9%)	18 (15,0%)	0,327
Edad (años)	68,5 ± 7,1	66,4 ± 8,9	0,082
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	28,2 ± 3,6	28,4 ± 4,2	0,691
PTH (pg/mL)	53,3 ± 24,8	51,8 ± 20,5	0,676
Fosfatasa alcalina (UI/L)	180 ± 119	175 ± 55	0,717
Calcio (mg/dL)	9,43 ± 0,34	9,35 ± 0,34	0,166
Fósforo (mg/dL)	3,47 ± 0,44	3,44 ± 0,48	0,694
Calcidiol (ng/mL)	16,3 ± 7,3	17,4 ± 9,8	0,463
Calcitriol (pg/mL)	45,2 ± 17,4	39,4 ± 14,4	<b>0,022</b>
Osteocalcina (ng/mL)	5,36 ± 1,65	6,22 ± 2,15	<b>0,009</b>
FATR (U/L)	1,95 ± 0,73	2,13 ± 0,64	0,103
Ca/creatinina orina	0,18 ± 0,11	0,17 ± 0,10	0,579

Las variables están expresadas en número (porcentaje) y en media ± desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PTH: parathormona; FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente.

En el análisis univariante, los niveles séricos de osteocalcina fueron significativamente inferiores y los de calcio significativamente superiores en aquellos sujetos en los que la calcificación aórtica había progresado (Tabla 2). El análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC confirmó que la osteocalcina fue el único parámetro que mostró una asociación significativa: incrementos de 1 ng/mL se asociaron con un aumento del 16% de progresión de las calcificaciones aórticas (OR=0,84; IC 95%: 0,70-0,99) (Tabla 4). El sexo (OR=1,95; IC 95%: 1,01-3,76) y también la edad (OR=1,06; IC 95%: 1,02-1,10) se asociaron en este modelo multivariante (Tabla 4).

Cuando se analizaron solo aquellos sujetos que presentaron una nueva calcificación aórtica, se observó que los niveles séricos de osteocalcina fueron significativamente inferiores y los de calcitriol significativamente superiores (Tabla 3). El análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC confirmó que únicamente la osteocalcina mostró una asociación significativa: incrementos de 1 ng/mL se asociaron con un 20% de aparición de nuevas calcificaciones aórticas (OR=0,80; IC 95%: 0,67-0,97) (Tabla 4). El sexo masculino (OR=2,30; IC 95%: 1,15-4,59), pero no la edad, se asoció en este modelo multivariante (Tabla 4).

La categorización de los niveles séricos de osteocalcina en terciles arrojó que el tercil más bajo (osteocalcina <4,84 ng/mL) fue el que mostró una mayor proporción de nuevas calcificaciones aórticas (22; 42,3%). El segundo tercil (osteocalcina entre 4,84 y 6,40 ng/mL) mostró la misma tendencia, pero en una proporción inferior (18; 34,6%), mientras que el tercer tercil (osteocalcina >6,4 ng/mL) mostró la menor proporción (12; 23,1%). Un análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC mostró que los sujetos del primer tercil se asociaron a una mayor de proporción (2,45 veces) de nuevas calcificaciones aórticas: (OR=2,45; IC 95%: 1,03-3,56). No hubo diferencias con aquellos del segundo tercil (OR=1,48; IC 95%: 0,611-3,56).

Las correlaciones bivariadas entre el porcentaje de cambio en la DMO a nivel lumbar y cuello femoral y los niveles séricos de osteocalcina mostraron una correlación negativa y significativa. Valores más elevados de osteocalcina se asociaron con una menor pérdida de DMO, mientras que valores menores de osteocalcina se asociaron con mayores pérdidas de masa ósea (Figura 1A y 1B).

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman que, de los marcadores bioquímicos analizados, la osteocalcina fue el único marcador que se asoció con la aparición y progresión de calcificaciones aórticas de forma independiente de la edad, sexo e IMC. Un aumento de 1 ng/mL de osteocalcina disminuyó la “progresión global” de calcificación aórtica en un 18%, una protección equivalente a tener entre 3-4 años menos de edad.

La osteocalcina, una proteína de la matriz dependiente de la vitamina K, es el componente no colágeno más abundante en la matriz mineralizada del hueso. No solo es producida por el hueso, sino también por las células del músculo liso vascular que muestran un fenotipo similar a osteoblastos<sup>10</sup>. Inhibe la precipitación del fosfato cálcico y muestra una fuerte afinidad por la hidroxiapatita<sup>11</sup>. Inicialmente se había pensado que la osteocalcina inhibía el crecimiento de cristales de hidroxiapatita<sup>12</sup> y limitaba la formación de hueso<sup>13</sup>.

Estudios experimentales, han mostrado que la osteocalcina descarboxilada puede regular al alza la síntesis de óxido nítrico en células endoteliales humanas con un efecto protector contra la disfunción endotelial. Estos hallazgos apoyan la idea que la osteocalcina descarboxilada es la forma biológicamente activa de la proteína, con una función protectora sobre la vasculatura independiente de su papel metabólico, si bien se requieren más estudios para confirmar este hecho<sup>14</sup>.

**Tabla 4. Análisis multivariante de las variables independientes asociadas significativamente en el análisis univariante con la progresión y/o presencia de nuevas calcificaciones aórticas. Se representa el *odd ratio* (OR) y el intervalo de confianza del 95 (IC 95%)**

Variable dependiente	Variables independientes	OR	IC 95%	Valor de p
Progresión global de calcificación (progresión y nuevas)	Edad (cada año)	<b>1,05</b>	<b>1,01 - 1,05</b>	<b>0,007</b>
	Sexo (masculino)	<b>2,06</b>	<b>1,20 - 3,54</b>	<b>0,009</b>
	Calcio (cada mg/dL)	1,87	0,79 - 4,42	0,152
	Calcitriol (cada pg/mL)	1,02	0,99 - 1,03	0,068
	Osteocalcina (cada ng/mL)	<b>0,82</b>	<b>0,71 - 0,95</b>	<b>0,007</b>
Progresión de calcificación aórtica	Edad (cada año)	<b>1,06</b>	<b>1,02 - 1,10</b>	<b>0,005</b>
	Sexo (masculino)	<b>1,95</b>	<b>1,01 - 3,76</b>	<b>0,046</b>
	Calcio (cada mg/dL)	2,61	0,90 - 7,55	0,077
	Osteocalcina (cada ng/mL)	<b>0,84</b>	<b>0,70 - 0,99</b>	<b>0,040</b>
Nuevas calcificaciones aórticas	Edad (cada año)	1,02	0,98 - 1,07	0,250
	Sexo (masculino)	<b>2,30</b>	<b>1,15 - 4,59</b>	<b>0,018</b>
	Calcio (cada mg/dL)	1,51	0,56 - 4,03	0,415
	Calcitriol (cada pg/mL)	1,02	0,99 - 1,04	0,073
	Osteocalcina (cada ng/mL)	<b>0,80</b>	<b>0,67 - 0,97</b>	<b>0,024</b>

En negrita se muestran los valores significativos.

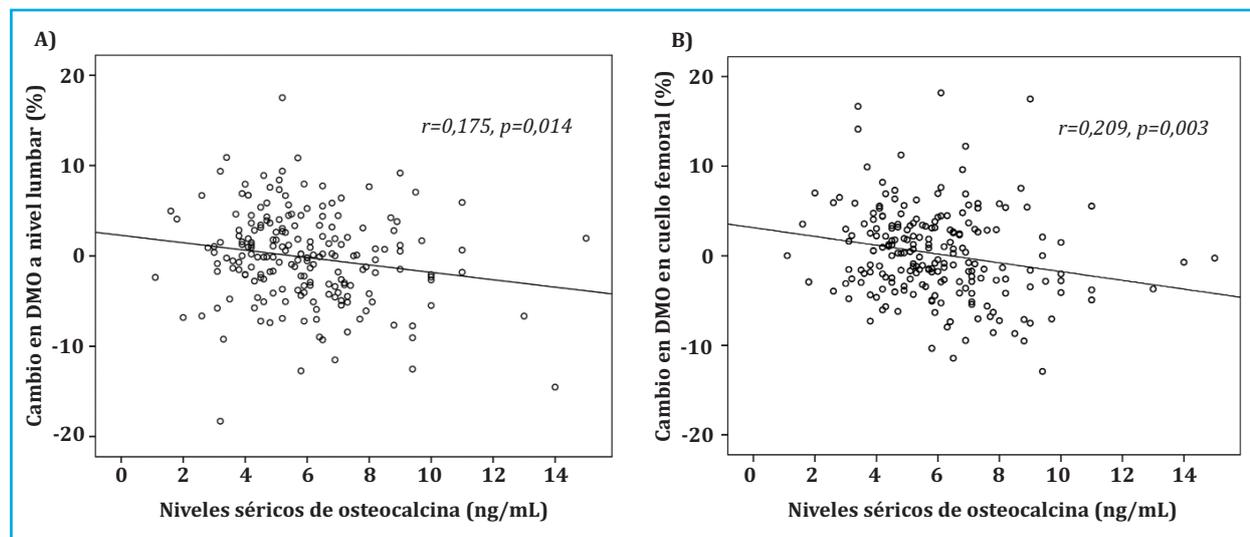
La osteocalcina se ha detectado en mayor grado en placas calcificadas y válvulas aórticas que en vasos sanos no calcificados<sup>15,16</sup>. Se ha reportado que el nivel de ARNm de osteocalcina puede aumentar entre 8 y 14 veces en placas calcificadas de aortas comparadas con aortas sanas<sup>17</sup>. Es posible que el aumento de la osteocalcina total se produzca como resultado de que en las placas ateroscleróticas se desarrolla un fenotipo osteogénico<sup>18</sup>; sin embargo, esto requiere una mayor validación. Recientemente, se ha descrito que la osteocalcina juega un papel crucial en la calcificación arterial mediada por la señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina a través del aumento en la fosforilación oxidativa, pudiendo este hallazgo tener implicaciones clínicas<sup>19</sup>.

No obstante, los estudios en pacientes no arrojan resultados concluyentes. Un meta-análisis relativamente reciente incluyó 46 estudios que examinaron la asociación entre osteocalcina y aterosclerosis<sup>20</sup>. De los estudios que analizaron la asociación entre la osteocalcina y el grosor de la íntima-media carotídea, cuatro informaron que niveles más elevados de osteocalcina se asociaron con mayor grosor de la íntima-media carotídea, cuatro informaron que niveles más elevados de osteocalcina se asociaron con un grosor de íntima-media carotídea más bajo, y tres no encontraron ninguna correlación. Sin embargo, los estudios que examinaron células mononucleares positivas para osteocalcina o tinción histológica para osteocalcina, mostraron que niveles más elevados de osteocalcina se asociaban con aumento en los marcadores de aterosclerosis y calcificación<sup>20</sup>. De este modo se sugiere que la osteocalcina podría ser un marcador del proceso de calcificación.

Nuestros resultados muestran que, en el período de 4 años entre ambos cortes transversales, tanto la presencia de nuevas calcificaciones aórticas como la progresión de las mismas se asociaron con niveles inferiores de osteocalcina de forma independiente de la edad, sexo e IMC. Es de destacar que el tercil más bajo de osteocalcina (<4,84 ng/mL) fue el que se asoció con un importante incremento de nuevas calcificaciones aórticas: 2,45 (1,03-3,56) comparado con sujetos con niveles séricos de osteocalcina superiores a 6,4 ng/mL.

Kim y cols. encontraron en mujeres asiáticas, resultados similares a los de nuestros estudio, con una correlación inversa entre osteocalcina y calcificación vascular medida por el índice de Agatston, incluso después de ajustar por edad<sup>21</sup>. Resultados similares también han sido mostrados en otros estudios transversales<sup>22,23</sup> y longitudinales, como el nuestro, en los que se ha observado que los niveles elevados de osteocalcina se asocian con una menor progresión de calcificación aórtica abdominal<sup>24</sup>. Estos autores sugieren que la osteocalcina podría estar involucrada en el proceso de calcificación aórtica indirectamente por su acción sobre la insulina y la resistencia a la insulina. Recientemente, Fusaro y cols. han observado en una población en diálisis que aquellos pacientes diabéticos con mayor prevalencia de calcificación vascular tenían menores niveles séricos de osteocalcina total y descarboxilada<sup>25</sup>. De hecho, en un análisis secundario de nuestro estudio, analizando los niveles de osteocalcina en aquellos sujetos con diagnóstico de diabetes, se observó que la presencia de diabetes (n=23) se asoció con niveles de osteocalcina significativamente menores que los que no presentaban diabetes (n=241) (4,89±1,80 ng/mL respecto a 5,96±2,14 ng/mL; p=0,020).

**Figura 1. Correlaciones bivariadas entre los cambios de DMO en porcentaje A) a nivel lumbar y B) cuello femoral con los niveles séricos de osteocalcina**



Podría también especularse que valores bajos de osteocalcina se asocian a calcificación vascular debido a un menor remodelado óseo que podría ser un factor de riesgo de calcificación vascular<sup>26,27</sup>. Sin embargo esta posibilidad no se vería apoyada por los resultados de este estudio, dado que los sujetos que presentaban niveles más bajos de osteocalcina y mayor calcificación vascular eran los que tenían menor DMO, lo que sería más indicativo de alto que de bajo remodelado<sup>28</sup>.

Por otro lado, la utilidad de la osteocalcina como marcador sérico sigue siendo controvertida. Para poder definir si la osteocalcina puede utilizarse como herramienta de diagnóstico o de detección en la aparición de calcificación vascular queda todavía mucho camino por recorrer. Es de destacar que ningún estudio ha diferenciado entre las formas de osteocalcina cuando se habla de calcificación vascular. En consecuencia, es necesario estudiar el efecto que la osteocalcina carboxilada y la descarboxilada pudieran tener en este entorno, a la par que investigar los mecanismos que están asociados con el aumento de osteocalcina en el tejido calcificado<sup>5</sup>.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, la determinación de osteocalcina solo se realizó en el segundo corte transversal, lo que limita las asociaciones encontradas. En segundo lugar, se determinó la osteocalcina intacta o total sin diferenciar entre carboxilada o descarboxilada. Por otro lado, la evaluación de la calcificación vascular fue realizada por radiología simple y no por técnicas más sensibles. También es posible que algunas de las personas que acudieron al segundo control a los 4 años, lo hubieran hecho al encontrarse en peor condición física respecto a los que no acudieron al mismo, si bien no se encontraron sesgos claros de selección<sup>29</sup>.

A pesar de estas limitaciones, el estudio tiene también importantes fortalezas como fue la adecuada res-

puesta de los sujetos que participaron en el estudio, tanto a nivel basal (50%)<sup>30</sup> como a los 4 años del período de seguimiento (70%). El grado de reproducibilidad entre los observadores para la valoración de la calcificación vascular avala su uso como criterio diagnóstico. Por último, a diferencia de otros trabajos, este estudio fue prospectivo, y no transversal como la mayoría de los que han podido referenciarse. Esto refuerza la validez de los resultados encontrados y su mayor grado de asociación.

Por tanto, si bien se necesitan nuevos estudios que puedan confirmar estos resultados, de este estudio se puede deducir que los niveles séricos de osteocalcina podrían ser un prometedor marcador bioquímico asociado a la aparición y/o a evolución de la calcificación aórtica.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el 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); Retic REDinREN de ISCIII (RD06/0016/1013, RD12/0021/0023 y RD16/0009/0017); Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (GRUPIN14-028, IDI-2018-000152), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT). Augusto Antonio Díaz Sottolano ha sido financiado por el Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Sara Fernández Villabrille ha sido financiada por IDI-2018-000152 y proyecto FIS 17/00715 y Javier Rodríguez Carrio por un contrato Juan de la Cierva y Sara Borrell.

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

## Bibliografía

- Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001; 103(11):1529-34.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359(9319):1761-7.
- Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, et al. Association between pulse wave velocity and coronary artery calcification in Japanese men. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22(12):1266-77.
- Zhang H, Du J, Wang H, Wang H, Jiang J, Zhao J, et al. Comparison of diagnostic values of ultrasound micro-flow imaging and contrast-enhanced ultrasound for neovascularization in carotid plaques. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):680-8.
- Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol*. 2014;15:168.
- Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int*. 2001;68(5):271-6.
- Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4246-53.
- 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.
- 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(8):1161-6.
- Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015;438:401-14.
- van de Loo PG, Soute BA, van Haarlem LJ, Vermeer C. The effect of Gla-containing proteins on the precipitation of insoluble salts. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;142(1):113-9.
- Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, Rosenberg LC, Goldberg HA. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins. *Biochem J*. 1996;317(Pt 1):59-64.
- Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996;382(6590):448-52.
- Tacey A, Qaradakh T, Brennan-Speranza T, Hayes A, Zulli A, Levinger I. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease. *Nutrients*. 2018; 10(10):1426.
- Levy RJ, Gundberg C, Scheinman R. The identification of the vitamin K-dependent bone protein osteocalcin as one of the gamma-carboxyglutamic acid containing proteins present in calcified atherosclerotic plaque and mineralized heart valves. *Atherosclerosis*. 1983;46(1):49-56.
- Levy RJ, Zenker JA, Lian JB. Vitamin K-dependent calcium binding proteins in aortic valve calcification. *J Clin Invest*. 1980;65(2):563-6.
- Fleet JC, Hock JM. Identification of osteocalcin mRNA in nonosteoid tissue of rats and humans by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Bone Miner Res*. 1994;9(10):1565-73.
- Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res*. 2006;99(10):1044-59.
- Rashdan NA, Sim AM, Cui L, Phadwal K, Roberts FL, Carter R, et al. Osteocalcin Regulates Arterial Calcification Via Altered Wnt Signaling and Glucose Metabolism. *J Bone Miner Res*. 2020;35(2):357-67.
- Millar SA, Patel H, Anderson SI, England TJ, O'Sullivan SE. Osteocalcin, Vascular calcification, and atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:183.
- Kim KJ, Kim KM, Park KH, Choi HS, Rhee Y, Lee YH, et al. Aortic calcification and bone metabolism: the relationship between aortic calcification, BMD, vertebral fracture, 25-hydroxyvitamin D, and osteocalcin. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(6):370-8.
- Ogawa-Furuya N, Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, Sugimoto T. Serum osteocalcin levels are inversely associated with abdominal aortic calcification in men with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2223-30.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):45-9.
- Confavreux CB, Szulc P, Casey R, Boutrou S, Varennes A, Vilayphiou N, et al. Higher serum osteocalcin is associated with lower abdominal aortic calcification progression and longer 10-year survival in elderly men of the MINOS cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1084-92.
- Fusaro M, Gallieni M, Aghi A, Rizzo MA, Iervasi G, Nickolas TL, et al. Osteocalcin (bone GLA protein) levels, vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *J Nephrol*. 2019; 32(4):635-43.
- Frazão JM, Martins P. Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(4):303-7.
- Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34(6):626-40.
- Ueda M, Inaba M, Okuno S, Maeno Y, Ishimura E, Yamakawa T, et al. Serum BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH. *Life Sci*. 2005;77(10):1130-9.
- O'Neill TW, Marsden D, Silman AJ. Differences in the characteristics of responders and non-responders in a prevalence survey of vertebral osteoporosis. *European Vertebral Osteoporosis Study Group*. *Osteoporos Int*. 1995;5(5):327-34.
- Naves M, Díaz López JB, Virgós MJ, O'Neill TW, Gómez C, Zaplana J, et al. Índices de participación y aspectos metodológicos de interés en un estudio de prevalencia de fractura vertebral en Asturias. *REEMO*. 1993;2(5): 29-32.

# Búsqueda de variantes del gen *LRP4* en mujeres con alta masa ósea y en pacientes con malformación de Chiari tipo I

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100004>

**Martínez-Gil N, Grinberg D, Balcells S**

Departamento de Genética, Microbiología y Estadística. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB). Instituto de Investigación San Joan de Déu (IRSJD). Barcelona (España)

Fecha de recepción: 22/12/2020 - Fecha de aceptación: 01/03/2021

Trabajo premiado con una beca para asistir al ASBMR de 2019 (Orlando, EE.UU.)

## Resumen

**Objetivo:** LRP4 es un facilitador esencial en la inhibición específica de esclerostina de la vía canónica de Wnt. Mutaciones en LRP4 se han asociado a diversas patologías entre las cuales se incluyen la patología de crecimiento óseo, esclerosteosis y la malformación de Chiari tipo I (MCI).

**Material y métodos:** Se ha re-secuenciado el gen *LRP4* en dos pequeñas cohortes de pacientes con el fenotipo de alta masa ósea (HBM) y con MCI con el objetivo de encontrar variantes causales.

**Resultados:** Entre las mutaciones encontradas destacamos: 1) una mutación de cambio de sentido (*missense*) en un paciente con MCI, que no cosegrega con el fenotipo en la familia; 2) una mutación intrónica no descrita previamente (c.3364+16A>C) en una mujer con HBM; y 3) una mutación intrónica en una mujer con HBM cuya frecuencia en población control europea es muy baja.

**Conclusiones:** Aunque no hemos encontrado variantes en LRP4 que expliquen el fenotipo HBM o MCI en los pacientes estudiados, animamos a otros investigadores a que analicen el gen *LRP4* en sus pacientes ya que es un buen candidato funcional de ambos fenotipos.

**Palabras clave:** LRP4, HBM, malformación de Chiari tipo I, densidad mineral ósea, esclerostina.

## INTRODUCCIÓN

La vía de Wnt es una vía de señalización involucrada en una gran variedad de procesos, incluidos el desarrollo y la homeostasis ósea<sup>1</sup>. De acuerdo con esto, se han identificado mutaciones en diversos componentes de la vía de Wnt que causan diferentes enfermedades musculoesqueléticas<sup>2</sup>. La vía canónica de Wnt se inicia con la formación de un complejo heterotrimérico entre un co-receptor, LRP5/6, un ligando, WNT, y un receptor, FZD, lo que produce una acumulación de la  $\beta$ -catenina que, una vez en el núcleo, activará la transcripción de numerosos genes diana importantes para el hueso<sup>1</sup>. Esta activación está finamente regulada por una serie de inhibidores extracelulares como DKK1 y esclerostina que se unen a LRP5/6 impidiendo la formación del complejo heterotrimérico. Para que DKK1 y escleros-

tina ejerzan su actividad inhibidora, deben formar otro complejo heterotrimérico con LRP5 y KREMEN1/2 o LRP4, respectivamente. Aunque en el caso de DKK1 la presencia de KREMEN no parece ser necesaria para llevar a cabo una correcta inhibición, sí que es indispensable la presencia de LRP4 para la función inhibitoria de esclerostina<sup>3,4</sup>.

En humanos se han descrito mutaciones en *LRP4* que causan diferentes enfermedades que no solo afectan a la masa ósea, sino también a la regulación de las extremidades y del riñón entre otras, dependiendo de la posición donde tiene lugar la mutación<sup>2</sup>. En concreto, mutaciones en la cavidad central del tercer propulsor  $\beta$  ( *$\beta$ -propeller*) causan esclerosteosis, caracterizada por una sindactilia variable e hipercrecimiento óseo progresivo, particularmente severo en el esqueleto facial y crá-



neo. Estos pacientes presentan un incremento en la vía de Wnt en osteoblastos, generando un aumento de la formación ósea<sup>4-6</sup>. Además de estas mutaciones, en 2017, Merello y cols.<sup>7</sup> describieron una mutación en el segundo dominio  $\beta$ -*propeller* (p.Thr851Arg) que cosegregaba con el fenotipo en una familia con malformación de Chiari tipo I (MCI). Ésta es una malformación del sistema nervioso central caracterizada por un desplazamiento caudal de las amígdalas cerebelosas, que genera síntomas muy variados tanto en el inicio como en la gravedad (Orphanet, <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>). Aunque algunos pacientes con MCI pueden ser asintomáticos, otros pueden presentar cefalea suboccipital y dolor cervical, entre otros. Es interesante resaltar que esta malformación fue descrita en un paciente que presentaba un fenotipo de alta masa ósea (*High Bone Mass*: HBM) debido a mutaciones de ganancia de función en *LRP5*, abriendo así una posible relación entre la MCI, el fenotipo HBM y la vía de Wnt<sup>8</sup>. Teniendo en cuenta el papel de *LRP4* sobre la vía de Wnt y el importante papel que tiene esta vía en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) y en el desarrollo del cráneo, hipotetizamos que mutaciones en *LRP4* podrían ser los causantes del fenotipo HBM de mujeres con este fenotipo o de causar la enfermedad en pacientes con MCI. En este trabajo hemos realizado una re-secuenciación del gen *LRP4* en una cohorte de 10 mujeres con el fenotipo HBM y en una cohorte de 12 pacientes con MCI.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Cohortes estudiadas

La cohorte HBM estudiada está descrita en el trabajo de Sarrión y cols.<sup>9</sup>. Brevemente, se trata de 10 mujeres con fenotipo HBM, donde este fenotipo se define como la suma de los valores de *Z-score* de columna y de fémur igual o superior a 4.

La cohorte MCI estudiada consta de 12 pacientes con MCI no relacionados, diagnosticados y tratados en el Hospital del Mar de Barcelona. El diagnóstico de MCI se basa en la posición de las amígdalas cerebelosas mediante resonancia magnética cerebral (Achieva 3.0 T, Philips, Amsterdam, Países Bajos) con una herniación igual o superior a 5 mm en una imagen ponderada en T1 sagital media en presencia de signos o síntomas que indiquen compresión neural en la unión cráneo-vertebral, siringohidromielia, disfunción cerebelosa o hipertensión intracraneal. Además, se dispone de información de 8 familiares de 4 de los pacientes con MCI.

### Re-secuenciación de *LRP4*

El ADN genómico de los casos de MCI y sus parientes y de las mujeres HBM se aisló de leucocitos de sangre periférica utilizando el kit de purificación de ADN genómico Wizard® (Promega, Madison, Wisconsin, EE.UU.), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En cuanto a la re-secuenciación, específicamente, hemos amplificado los exones que codifican para las mutaciones causantes del síndrome de Cenani-Lenz (p.D137N, p.C160Y, p.D449N, p.T461P, p.L473F, p.D529N, p.L953P, p.C1017R, p.R1277H, p.E1233K) y el tercer dominio  $\beta$ -*propeller* donde se localizan las mutaciones causantes del síndrome miasténico y de la esclerosteosis. La amplificación de cada uno de estos fragmentos se hizo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando GoTaq Flexi DNA polymerase (Promega). Los fragmentos de PCR fueron analizados mediante electroforesis en gel de

agarosa y su purificación se hizo en MultiScreen™ Vacuum Manifold 96-well plates (Merck Millipore). Los productos de PCR purificados fueron secuenciados mediante el método de Sanger en el servicio de genómica del CCiTUB (Genómica, Parc Científic, Barcelona, España). El kit de marcado utilizado fue BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ThermoFisher), la detección y la electroforesis se realizaron en los secuenciadores capilares automáticos 3730 Genetic Analyzer y 3730xl Genetic Analyzer (ThermoFisher). El diseño de los cebadores se basó en la secuencia consenso ENSG00000134569 (*LRP4*; GRCh37.p13) y la secuencia de los mismos se presenta en la tabla 1.

### Análisis bioinformático y predicciones *in silico* del efecto de las variantes

Para identificar y caracterizar todas las variantes, hemos usado información de la base de datos Ensembl GRCh37.p13 y ENCODE. La frecuencia del alelo minoritario (MAF) de cada una de las variantes está extraída de la población europea no finlandesa de gnomAD v2.1.1. Hemos utilizado SIFT, (<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>) y PolyPhen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) para testar el efecto de las variantes de cambio de aminoácido (*missense*). La base de datos GTEx ([www.gtexportal.org/home/](http://www.gtexportal.org/home/)) se ha utilizado para identificar variantes que actúan como eQTLs.

## RESULTADOS

### Re-secuenciación de *LRP4* en mujeres con fenotipo HBM y en pacientes con MCI

En la re-secuenciación de *LRP4* hemos identificado 12 variantes, de las cuales una es una variante no descrita anteriormente (c.3364+16A>C; tabla 2). Esta variante se ha encontrado en heterocigosis en la mujer HBM2 que presenta una suma de *Z-score* (columna y fémur) de 4,6. Seis de las 12 variantes identificadas se encuentran tanto en la cohorte de mujeres con fenotipo HBM como en la cohorte de pacientes con MCI, con una frecuencia similar en ambas cohortes a la de población europea. Además, hemos encontrado 4 variantes solamente presentes en la cohorte HBM y 2 variantes únicamente presentes en la cohorte MCI. Todas las variantes descritas, exceptuando rs558515201 y la variante c.3364+16A>C, aparecen como eQTL de diferentes genes y tejidos en la base de datos GTEx. En concreto las variantes rs17790156, rs61898529, rs2306028, rs964551 y rs2306032 son eQTL de *LRP4*.

## DISCUSIÓN

En diferentes estudios se ha destacado el papel del gen *LRP4* en la determinación de la DMO, ya que mutaciones en el mismo generan un fenotipo de sobrecrecimiento óseo. Además, también se lo ha asociado a la MCI en un trabajo de secuenciación de todo el exoma<sup>7</sup>. En el presente trabajo hemos re-secuenciado las regiones del gen que contienen mutaciones asociadas a diferentes patologías. En él solo hemos encontrado una mutación *missense* en *LRP4* en una paciente con MCI que no cosegrega con el fenotipo en la familia, descartando así su patogenicidad (Figura 1). Es interesante destacar que hemos encontrado una variante no descrita previamente (c.3364+16A>C) y la variante rs55851521, que presenta una muy baja frecuencia en la población europea (MAF=0,00006480), en heterocigosis en dos mujeres con HBM. Además, las variantes rs3751097 y rs540384558, presentes tanto en pacientes HBM como

**Tabla 1. Cebadores utilizados en la re-secuenciación de *LRP4***

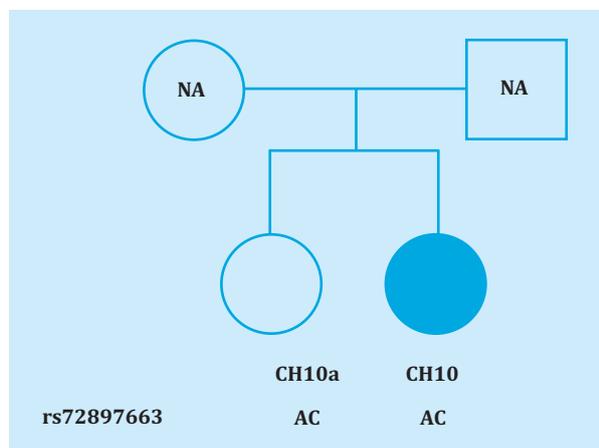
Cebador	Directo	Reverso
LRP4_Frag1	GGGCTTTAAGTCAGGCTTCC	CAACCCAACAGCCTGAGGT
LRP4_Frag2	GAGTGGGAGGACGACAGAAG	TTGCAAACCACTGGCCTATT
LRP4_Frag3	ATAGTGCCTGGCCCAAAAA	GCCAGCTACACCACACTTT
LRP4_Frag4	TCGCCTTAAATTATGGTTGC	ACCACTGGGTTAGGGTCTCC
LRP4_Frag5	AGTGGGAGAGCTGCTTTCTG	CCATCTGCAAGGAAGGAAGA
LRP4_Frag6	TGCGTTTTCTTGATTTCCT	GATGCAAGCTTCTCTCCAC
LRP4_Frag7	AAGGTTGAGATAATGCACATGAA	ACAGGTCACCGTCTTTCTGG

**Tabla 2. Variantes encontradas en la re-secuenciación de *LRP4* en mujeres con fenotipo HBM y en pacientes con MCI. Los genotipos de la primera columna se indican con los nucleótidos de la cadena codificante del gen *LRP4*, que es la reversa respecto de la que se usa de modo estándar para indicar las SNVs genómicas. Por ello, por ejemplo, el alelo A de c.431-12G>A equivale al alelo T de rs139371503, e igualmente para las demás variantes**

LRP4	Número rs	Tipo	MAF			Efecto
			EUR	HBM	MCI	
c.431-12G>A	rs139371503	I	0,011 (T)	0,05 (T)	-	eQTL
c.1309+24G>A	rs3751097	I	0,101 (T)	0,2 (T)	0,125 (T)	eQTL
c.1309+87_1309+91dup	rs540384558	I	0,038 (dup)	0,05 (dup)	0,083 (dup)	eQTL
p.Asn501His	rs72897663	M	0,044 (G)	-	0,042 (G)	eQTL T;B
p.Lys546=	rs10838631	S	0,011 (T)	0,05 (T)	-	eQTL
c.2507-73C>T	rs558515201	I	<0,01 (A)	0,05 (A)	-	
c.2507-204C>T	rs61898529	I	0,093 (A)	-	0,042 (A)	eQTL
c.2612+104T>A	rs17790156	I	0,09436 (T)	0,2 (T)	0,125 (T)	eQTL
c.3004+18C>A	rs2306028	I	0,127 (T)	0,1 (T)	0,042 (T)	eQTL
c.3364+16A>C	-	I	-	0,05 (C)	-	
c.3536+22C>A	rs964551	I	0,227 (G)	0,15 (G)	0,083 (G)	eQTL
c.3700-21C>G	rs2306032	I	0,329 (G)	0,25 (G)	0,21 (G)	eQTL

MAF: frecuencia del alelo minoritario; EUR: población europea no finlandesa de gnomAD v2.1.1.; HBM: fenotipo de alta masa ósea; MCI: malformación de Chiari tipo I; dup: duplicación; M: variante *missense*; I: variante intrónica; S: variante sinónima; eQTL: descrito como eQTL en Gtex; T: tolerado por SIFT; B: benigno por Polyphen-2.

**Figura 1. Pedigrí de la familia de la paciente de MCI CH10. NA: no se dispone de datos de los progenitores. Los genotipos se indican con los nucleótidos de la cadena codificante del gen *LRP4*, que es la reversa respecto de la que se usa de modo estándar para indicar las SNVs genómicas. Por ello, el alelo C equivale al alelo G de rs72897663**



MCI, se encuentran en un elemento regulador en *cis* categorizado como *distal enhancer-like signature* por ENCODE. Por otro lado, de manera contraria a lo esperado, hemos encontrado en ambas cohortes una frecuencia ligeramente menor para el alelo minoritario de la variante rs2306032 que ha sido definido como protector en un estudio de asociación de genoma completo con la DMO total<sup>10</sup>.

Hay que tener en cuenta el bajo número de pacientes como una limitación del presente trabajo. Esto podría explicar tanto la ausencia de variantes causales en el gen *LRP4* en estas dos cohortes como los resultados contrarios a los esperados en la frecuencia alélica en el SNP rs2306032. Es por esto que incrementar el tamaño de las cohortes nos permitiría un conocimiento más profundo del papel de *LRP4* sobre estos fenotipos.

En conclusión, si bien *LRP4* es un gen indudablemente importante para la biología ósea, no hemos encontrado ninguna variante que pueda estar explicando el fenotipo HBM ni MCI. A pesar de estos resultados negativos, es interesante tener en cuenta a *LRP4* en la selección de genes candidatos que puedan explicar fenotipos de HBM o causantes de MCI.



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

## Bibliografía

- Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19(2):179-92.
- Huybrechts Y, Mortier G, Boudin E, Van Hul W. WNT signaling and bone: lessons from skeletal dysplasias and disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:165.
- Mao B, Wu W, Davidson G, Marhold J, Li M, Mechler BM, et al. Kremen proteins are dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature.* 2002;417(6889):664-67.
- Leupin O, Piters E, Halleux C, Hu S, Kramer I, Morvan F, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the *LRP4* gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem.* 2011;286 (22): 19489-500.
- Fijalkowski I, Geets E, Steenackers E, Van Hoof V, Ramos FJ, Mortier G, et al. A novel domain-specific mutation in a sclerosteosis patient suggests a role of *LRP4* as an anchor for sclerostin in human bone. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(4):874-81.
- Bukowska-Olech E, Sowińska-Seidler A, Szczałuba K, Jamsheer A. A novel biallelic splice-site variant in the *LRP4* gene causes sclerosteosis 2. *Birth Defects Res.* 2020;112(9):652-9.
- Merello E, Tattini L, Magi A, Accogli A, Piatelli G, Pavanello M, et al. Exome sequencing of two Italian pedigrees with non-isolated Chiari malformation type i reveals candidate genes for cranio-facial development. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(8):952-9.
- Whyte MP, Reinus WH, and Mumm S. High-bone-mass disease and *LRP5*. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2096-9.
- Sarrión P, Mellibovsky L, Urreiziti R, Civit S, Cols N, García-Giralt N, et al. Genetic analysis of high bone mass cases from the BARCOS cohort of Spanish postmenopausal women. *PloS One.* 2014;9(4):e94607.
- Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan J, Chesni A, Ahluwalia TS, et al. Life-course genome-wide association study meta-analysis of total body BMD and assessment of age-specific effects. *Am J Hum Genet.* 2018;102(1):88-102.

# El fenómeno de *cut-out* en fractura intertrocanterica de fémur: análisis mediante modelo de elementos finitos

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100005>

Arias-Blanco A<sup>1</sup>, Marco M<sup>1</sup>, Giner E<sup>2</sup>, Miguélez MH<sup>1</sup>, Caeiro-Rey JR<sup>3</sup>, Larraínzar-Garijo R<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ingeniería Mecánica. Universidad Carlos III de Madrid. Madrid (España)

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Ingeniería Mecánica (CIIM) - Departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales. Universidad Politécnica de Valencia. Valencia (España)

<sup>3</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña (España)

<sup>4</sup> Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense de Madrid. Madrid (España)

Fecha de recepción: 01/12/2020 - Fecha de aceptación: 15/03/2021

Trabajo premiado con una beca FEIOMM de Investigación Básica 2018

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo del trabajo fue analizar el fenómeno de *cut-out*, fenómeno que supone desplazamientos oblicuos y/o rotaciones de la cabeza femoral alrededor del componente cefálico del clavo intramedular. El análisis se llevó a cabo mediante modelos numéricos de elementos finitos. Con esta técnica se busca entender el fallo de este tipo de fijaciones y establecer qué posicionamiento del sistema favorece o evita el fallo por *cut-out*.

**Material y métodos:** El estudio se realizó sobre un modelo numérico de la extremidad proximal de un fémur artificial y un clavo intramedular tipo PFNA (femoral proximal de antirrotación). En el modelo numérico se varió la posición del clavo intramedular en dirección anterior/posterior y superior/inferior para analizar la influencia de la posición en el fenómeno de *cut-out*. Se analizaron las tensiones en zonas críticas y par tursor sobre el clavo bajo una carga en posición normal.

**Resultados:** La posición más crítica fue aquella en la que el clavo intramedular está colocado en la posición superior, debido a las altas compresiones que aparecen en el hueso trabecular de la cabeza femoral. La posición centrada del clavo disminuyó el riesgo de daño óseo y el par tursor que tiene que soportar el clavo intramedular.

**Conclusiones:** Este tipo de modelos permite simular la influencia de la posición del clavo y obtener variables que de otra manera son difíciles de analizar. Aunque se trata de un modelo sencillo con carga estática, confirma que una posición centrada del clavo intramedular disminuye el riesgo de *cut-out*.

**Palabras clave:** fémur, fractura de cadera, fractura extracapsular, clavo intramedular, *cut-out*, modelo de elementos finitos.

## INTRODUCCIÓN

Las fracturas de la extremidad proximal del fémur son un problema muy común en la sociedad actual y de gran importancia ya que, en los últimos años, se ha visto cómo su incidencia ha aumentado en la población. Este aumento se explica en base al crecimiento en la esperanza de vida que se ha experimentado en los últimos años incrementando así la población de la tercera edad y, por ende, las patologías propias de ésta. Es por ello que este es un problema de gran importancia en un país como España en el que en los últimos años se ha experimentado un severo envejecimiento de la población<sup>1</sup>.

En España son varios los estudios epidemiológicos que describen la incidencia de la fractura de cadera. En la mayoría de los casos se trata de estudios locales y llevados a cabo en cortos periodos de tiempo. También hay estudios de ámbito nacional, aunque en menor medida<sup>2</sup>. En el documento "La atención a la fractura de cadera en los hospitales del Sistema Nacional de Salud" elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social en el año 2010<sup>3</sup> se contabilizan entre los años 1997 y 2008 un total de 487.973 casos de fractura. Se observa además, tanto en estas cifras como en las realizadas en diversos estudios locales<sup>2</sup>, una predominancia de casos en el sexo femenino y un aumento de la incidencia en la edad con el paso de los años.



Correspondencia: Miguel Marco (mimarcoe@ing.uc3m.es)

Además del gran número de casos conviene reseñar la alta tasa de mortalidad intrahospitalaria (4,71-5,85%) y al año después de la intervención (25-33%)<sup>4</sup>, y el hecho de que uno de cada cinco pacientes necesitará atención socio-sanitaria permanente<sup>2</sup>. Es por ello que las fracturas de fémur proximal plantean un reto que ha de ser estudiado en profundidad.

Una vez se ha producido la fractura, el tratamiento, en la mayoría de los casos de fracturas extracapsulares, consiste en la fijación interna de los fragmentos mediante el uso de diferentes dispositivos de osteosíntesis, entre los que se encuentran los clavos intramedulares.

El uso de estas fijaciones mecánicas implica una serie de complicaciones que pueden aparecer después de la intervención. Existen dos fenómenos principales que pueden llevar al fallo de los dispositivos de fijación<sup>5</sup>: el fallo mecánico del propio dispositivo de fijación y el denominado *cut-out*. Este último se define como el colapso del cuello femoral dando lugar a un desplazamiento oblicuo y/o rotación de la cabeza femoral ocasionando consigo el daño en el hueso trabecular, y facilitando los desplazamientos del tornillo cefálico<sup>6</sup>. Un ejemplo de fallo por *cut-out* se muestra en la figura 1.

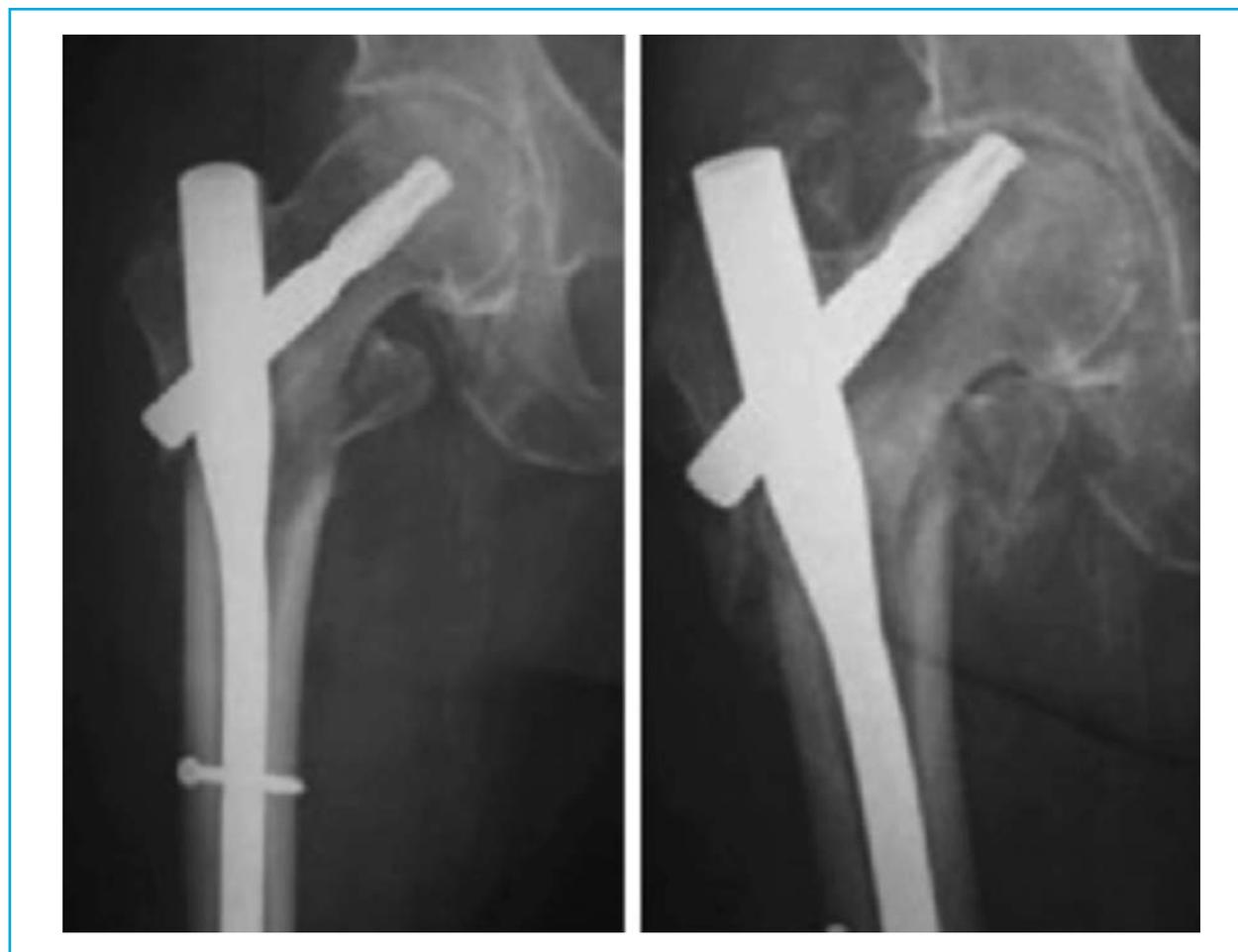
La incidencia observada es muy superior en el caso del *cut-out*. Caruso *et al.* en su estudio<sup>8</sup> notificaron una incidencia del 5,6% de *cut-out*. Wadhvani *et al.* también concluyen que este fenómeno es el más habitual entre las complicaciones mayores en estas intervenciones<sup>9</sup>.

Existen numerosos trabajos referentes al fenómeno del *cut-out*. Los más relevantes para este trabajo son los que analizan su incidencia<sup>9</sup> o la importancia de la posición del clavo, ya sea de manera clínica<sup>10</sup> o mediante modelos numéricos de elementos finitos<sup>11</sup>. Otros autores, como Lenich *et al.*, han desarrollado sistemas mecánicos para evaluar el comportamiento mecánico de la estructura fémur-clavo y así analizar los mecanismos de fallo que ocurren en la misma bajo ensayos de fatiga<sup>12</sup>.

En este trabajo el estudio del *cut-out* se abordó mediante el método de los elementos finitos. Con este método es posible analizar los esfuerzos y desplazamientos que sufre un fémur debido a una carga externa y bajo unas condiciones realistas<sup>13</sup>, ya sea en fémures artificiales<sup>14</sup> o humanos<sup>15</sup>. En este caso se simuló un fémur artificial, en el cual se generó de manera numérica una fractura intertrocantérica 31A1 según la clasificación AO/OTA<sup>16</sup> que se trataría mediante un clavo intramedular. El motivo por el cual se optó por el estudio en un fémur artificial radica en el hecho de que este ya ha sido caracterizado con anterioridad por varios autores siendo su comportamiento muy similar al fémur humano real<sup>17-19</sup>. Además, el modelo numérico resulta más sencillo de analizar, ya que tan solo está formado por dos materiales claramente diferenciados, evitando así efectos geométricos referentes a fémures humanos reales.

A partir de estos ensayos, en los que se simularon diferentes posiciones del clavo intramedular, se estudió la

**Figura 1. Clavo intramedular implantado como tratamiento a una fractura 31A3 según la clasificación AO/OTA. Espécimen sano (izqda.), fallo del dispositivo de fijación por *cut-out* (dcha.)<sup>7</sup>**



variación de una serie de parámetros, tales como rigideces globales del fémur, tensiones y par torsor, y se relacionaron los mismos con el riesgo de fallo por *cut-out*.

### MATERIAL Y MÉTODO

Para la modelización numérica se empleó un fémur artificial (Modelo N.º 3406, Sawbones, Pacific Research Laboratories Inc., Vashon, EE.UU.), que está formado por dos materiales claramente diferenciados que simulan el hueso trabecular y el hueso cortical (Figura 2a). En cuanto al clavo intramedular se ha empleado un modelo PFNA –clavo femoral proximal de antirrotación– (Synthes GmbH, Oberdorf, Suiza) (Figura 2b).

### Obtención de la geometría del fémur artificial a partir de escáner

Para la obtención de la geometría de dicho fémur con la suficiente precisión se optó por la generación de ésta a partir de una tomografía axial computarizada (TAC). El escáner se realizó en un modelo Somatom, SIEMENS, con una resolución de 0,44 mm en el plano transversal y un espesor en los cortes de 1 mm. Mediante este escáner es posible generar la geometría del fémur y diferenciar sus dos materiales (hueso cortical y hueso trabecular) debido a su diferencia de densidades. Posteriormente, mediante la segmentación de imagen y teniendo en cuenta las diferentes escalas de grises (Figura 3a) se obtiene la geometría mostrada en la figura 3b, compuesta por el hueso cortical y el trabecular.

### Generación del modelo CAD del clavo intramedular

En este caso la generación del modelo se realizó mediante el *software* Solid Edge 2019. Para ello, sobre un clavo intramedular real del tipo PFNA, se realizaron las mediciones oportunas para obtener la máxima precisión en el modelo geométrico. En la figura 3c se muestra el modelo geométrico del clavo.

### Comportamiento de los materiales a utilizar

El modelo está compuesto por un fémur artificial (hueso trabecular y hueso cortical) y una aleación de titanio correspondiente al clavo intramedular.

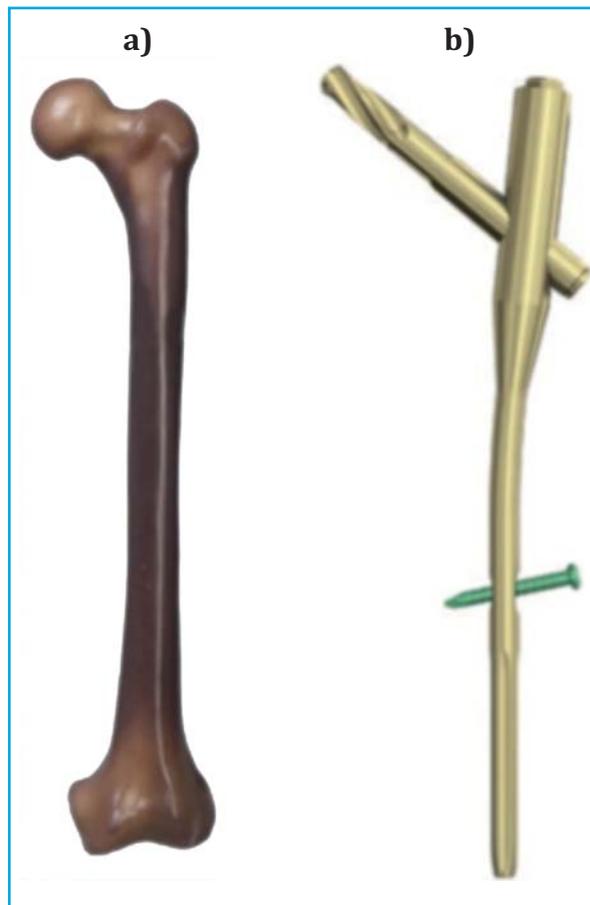
#### a) Fémur artificial

El fémur artificial, como ya se ha explicado anteriormente, está compuesto por dos regiones bien diferenciadas, una correspondiente al hueso trabecular y otra al cortical. En el caso del tejido trabecular se trata de una espuma rígida con unas propiedades similares a las de un hueso trabecular, tratándose en este caso de un material isótropo.

Para el hueso cortical se emplea un material más complejo, una mezcla de fibra corta de vidrio y resina epoxi, siendo en este caso un material compuesto con diferentes propiedades en diferentes direcciones, es decir, un material ortótropo. Ya que no se muestra una dirección principal de las fibras y teniendo en cuenta trabajos previos<sup>14</sup>, se trata al material como isótropo, ya que se asemeja más a la realidad del mismo.

En cuanto al modelo de material adoptado en el fémur artificial se asumió un comportamiento elástico lineal. Es cierto que, en realidad, el hueso humano posee un régimen elástico y un régimen plástico, y algunos autores han tenido esto en cuenta a la hora de realizar modelos numéricos<sup>20,21</sup>. Sin embargo, en muchos otros casos se ha analizado el fémur como un material elástico

Figura 2. a) Fémur artificial Modelo N.º 3406, Sawbones. b) Clavo intramedular modelo PFNA



lineal hasta el fallo<sup>20,22-24</sup>. En este caso, ya que se trabajaría con cargas relativamente bajas que no someterían al hueso a un estado crítico, se consideró como válido un modelo elástico lineal. Las propiedades empleadas en este trabajo para el fémur artificial fueron las obtenidas experimentalmente por Marco *et al.*<sup>14</sup> mostradas en la tabla 1.

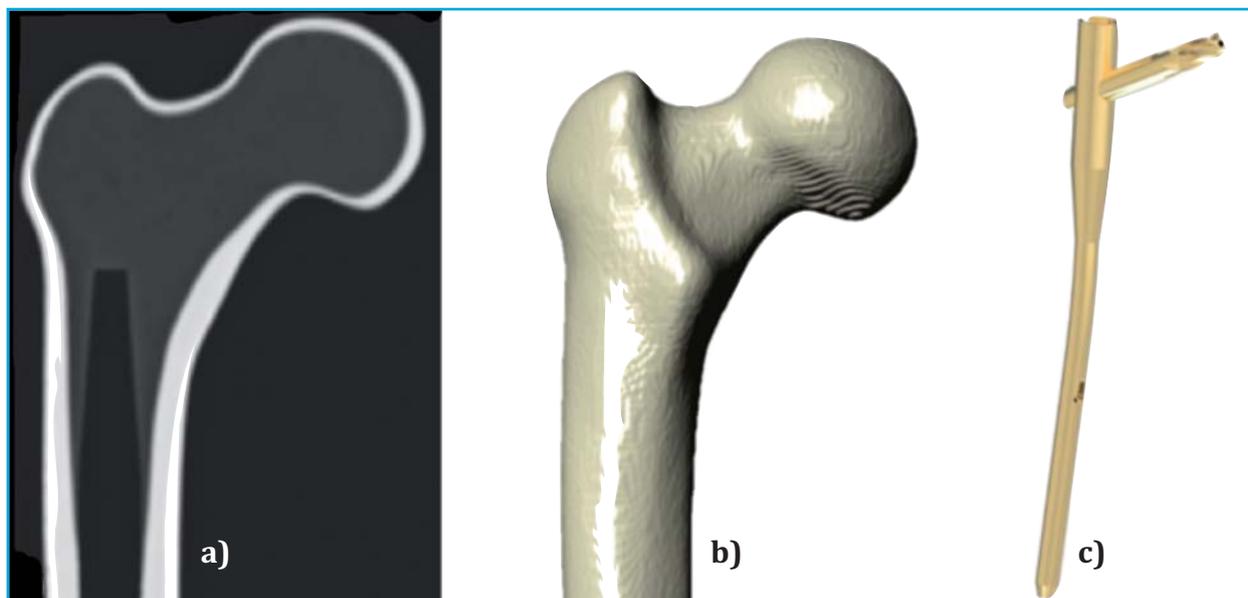
#### b) Clavo intramedular

Todos los componentes del clavo intramedular están fabricados en la aleación Ti6Al7Nb<sup>25</sup>, que se modeló como un material isótropo y con un comportamiento elástico lineal hasta el límite elástico. Las propiedades de esta aleación son las mostradas en la tabla 2.

### Mallado

La malla utilizada en los modelos de elementos finitos está formada por elementos tetraédricos cuadráticos (código C3D10 en Abaqus) de aproximadamente 2 mm de lado. El tamaño del elemento en el clavo intramedular es de unos 1,5 mm de lado. Estos tamaños de elemento se han establecido mediante un análisis de sensibilidad de malla, llegando a variaciones mínimas entre tamaños de elemento consecutivos. En la figura 4 se muestra el fémur con el clavo intramedular y la fractura intertrocanterica modelada en la malla de elementos finitos, para reproducir el comportamiento real del espécimen. La fractura fue generada de manera artificial, aunque también existen distintos métodos numéricos para simular la fractura inicial y la propagación de la misma<sup>15,27</sup>.

**Figura 3. a) Escáner de la zona proximal del fémur artificial. b) Geometría superficial obtenida a partir del escáner. c) Modelo geométrico del clavo intramedular**



**Tabla 1. Propiedades mecánicas del fémur sintético<sup>14</sup>**

	Hueso trabecular	Hueso cortical
Densidad, $\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	0,27	1,64
Módulo de Young, $E$ (MPa)	155	10.400
Coefficiente de Poisson, $\nu$	0,3	0,3
Tensión máxima a compresión, $\sigma_{\text{ult}}$ (MPa)	157	6

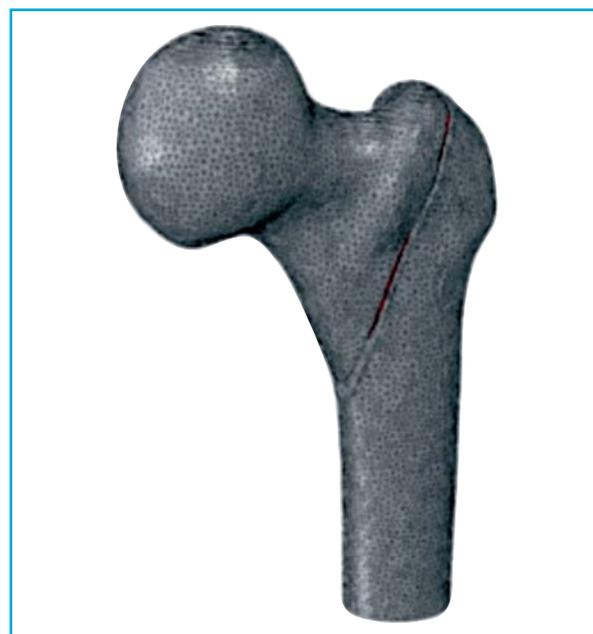
**Tabla 2. Propiedades de la aleación Ti6Al7Nb<sup>26</sup>**

	Ti6Al7Nb
Densidad, $\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	4,52
Módulo de Young, $E$ (MPa)	105.000
Coefficiente de Poisson, $\nu$	0,36
Límite elástico, $\sigma_y$ (MPa)	900

### Condiciones de carga

En este caso, el escenario considerado fue el de un individuo en posición ortostática (posición de pie y erecta), considerándose así únicamente la acción del peso propio del individuo sobre el fémur. En el fémur existen también las cargas ejercidas por los músculos que se encuentran actuando sobre este, como el glúteo o el psoas. Sin embargo, para el caso del estudio en el que las magnitudes de interés son tensiones y deformaciones, tal y como demuestra Cristofolini *et al.*<sup>22</sup>, no fue estrictamente necesario incluir la acción de los músculos. En este modelo se analizó una carga estática para simplificar el análisis, en la que no se produce movimiento del paciente, aunque ésta pudiera inducir cargas críticas en el fémur que resultarían de interés.

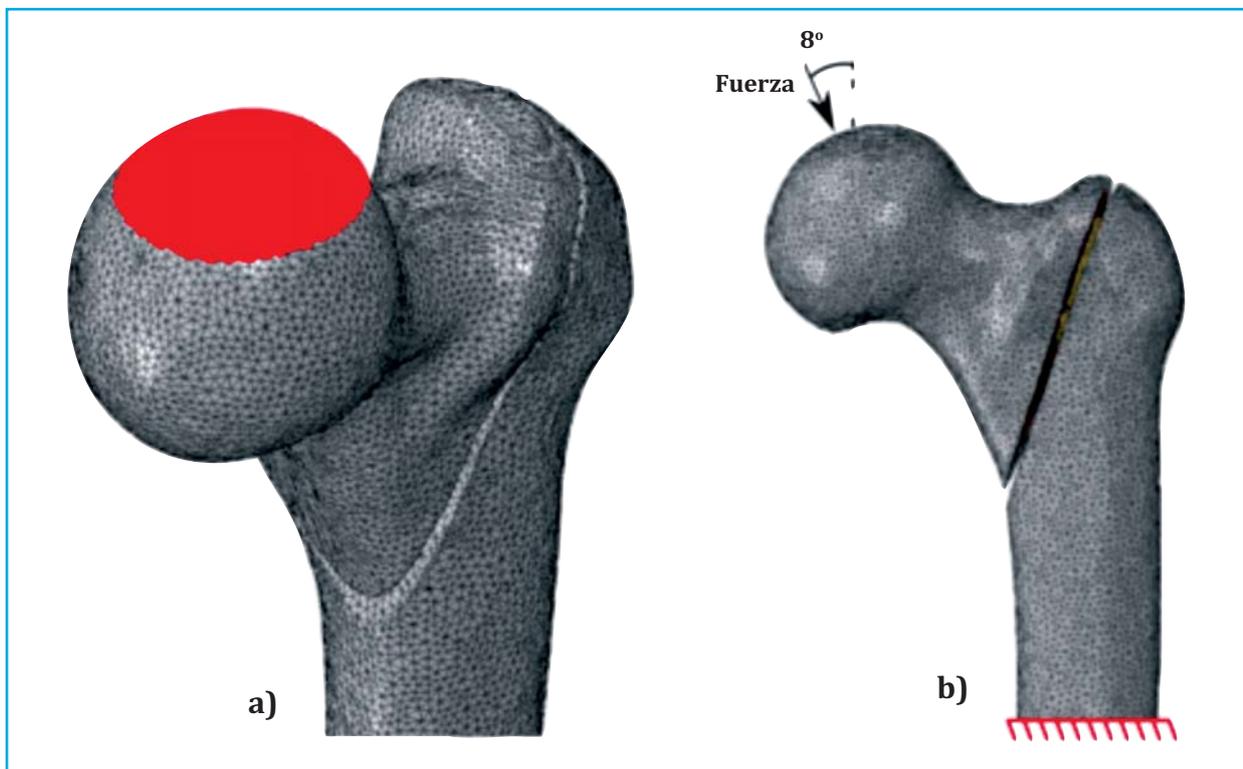
**Figura 4. Modelo de elementos finitos a estudiar, formado por el fémur artificial y el clavo intramedular. Se aprecia la fractura intertrocanterica**



El valor numérico de la carga fue del 75% del peso de una persona promedio, lo que equivale a 551 N para un individuo de 75 kg. La aplicación de la misma se realizó con una inclinación de 8° respecto a la vertical y sobre una superficie que simula la región de contacto de la cabeza femoral con el acetábulo de la pelvis (Figura 5a).

En cuanto a las condiciones de contorno, la región inferior del fémur proximal se fijó para que no sufriera desplazamientos, tal y como se muestra en la figura 5b. Estas condiciones son similares a las habituales empleadas en los ensayos experimentales en fémur proximal, en las que la zona inferior se embebe en cemento quirúrgico<sup>14</sup>.

**Figura 5. Fuerzas y condiciones de contorno en el fémur. a) Región de aplicación de la carga simulando la zona de contacto de la cabeza femoral con el acetábulo de la pelvis. b) Condiciones de contorno, ángulo de inclinación de la carga y fijación de la región inferior del fémur proximal**



**Colocación del clavo intramedular en el fémur artificial. Posiciones de estudio**

En este trabajo se analizó la influencia de la posición del clavo intramedular. Para ello se utilizó como referencia una posición central-central del clavo intramedular, y se varió  $\pm 5$  mm la posición de éste en las direcciones coronal y sagital (Figura 6):

- Posición de referencia: emplazamiento del clavo intramedular tomado como referencia (Ref.).
- Desplazamiento de 5 mm en dirección posterior en el plano sagital (SagPos5).
- Desplazamiento de 5 mm en dirección anterior en el plano sagital (SagAnt5).
- Desplazamiento de 5 mm en dirección superior en el plano coronal (CorSup5).
- Desplazamiento de 5 mm en dirección inferior en el plano coronal (CorInf5).

Para evaluar la posibilidad de fallo por *cut-out* que presentaría cada una de las configuraciones se evaluó un parámetro radiográfico que midiera este riesgo. Este tipo de parámetros suelen basarse en relaciones geométricas relativas a la posición del clavo intramedular con respecto al fémur. En este caso, se optó por el parámetro de Parker<sup>28</sup>, definido como:

$$PR = ab/ac$$

donde *ab* y *ac* son las dimensiones que se muestran en la figura 7, tanto en la radiografía anteroposterior (Figura 7a) como en la lateral (Figura 7b).

En la tabla 3 se muestran los valores del parámetro de Parker para las diferentes posiciones estudiadas. Como se puede observar; la posición de referencia mostró un parámetro cercano al 50%, mientras que en el resto de las posiciones los parámetros de Parker se alejaron de este valor.

**Parámetros a analizar en el modelo**

Gracias al modelo de elementos finitos es posible analizar una gran cantidad de variables que nos pueden ayudar a comprender el fenómeno del *cut-out* y qué factores contribuyen al mismo. Los resultados objeto de estudio fueron:

- Tensión de von Mises máxima en el dispositivo de fijación ( $\sigma_{Mises}$ ). Con este parámetro se establece lo críticas que son las condiciones para la fijación, indicando la posibilidad que hay que se rompa el clavo.
- Tensión principal mínima en el hueso trabecular de la cabeza femoral ( $\sigma_{\min,ppal}$ ). Esta variable determina la compresión que sufre el hueso trabecular debido a la presión ejercida por el clavo intramedular. Cuanto más elevado sea este valor; existen más posibilidades de que se produzcan pequeñas roturas de las trabéculas, dando lugar a holgura entre clavo y hueso y reduciendo la fijación.
- Rigidez global del fémur. La rigidez global del fémur puede verse afectada debido a la inclusión del clavo intramedular y la posición de éste. Este parámetro indica el desplazamiento que sufre una estructura debido a una carga determinada, a mayor rigidez menor desplazamiento.
- Momento torsor experimentado por el tornillo cefálico ( $T_c$ ). Nos indica la fuerza de rotación que está sufriendo el tornillo cefálico debido a la unión que existe con el hueso trabecular. Cuanto mayor sea este par torsor es más probable que la fijación no sea capaz de mantener a la cabeza femoral en su posición y se produzca rotación de ésta sobre el clavo.

**Modelo numérico de fémur dañado**

Finalmente se desarrolló un modelo numérico que simulaba el comportamiento mecánico de un fémur humano con zonas ya dañadas debido a las etapas iniciales del *cut-out*. En este modelo, el hueso trabecular que está en la

zona superior al tornillo cefálico se encontraría dañado microestructuralmente, de tal forma que no era capaz de soportar correctamente las cargas a las que se sometiera. Este daño se simuló disminuyendo la rigidez del material de esa zona hasta un 1% del valor inicial. Esto se correspondería con las primeras etapas del fallo por *cut-out*, en las que el hueso trabecular está ligeramente dañado, de forma que el tornillo cefálico del clavo intramedular no es capaz de fijarse correctamente a la cabeza femoral.

## RESULTADOS

En la tabla 4 se muestran los parámetros comentados en la sección anterior para cada uno de los modelos de elementos finitos desarrollados en este trabajo.

### Tensión máxima de von Mises

Atendiendo a la tensión máxima de von Mises en el dispositivo de fijación, se obtuvo que dicha tensión siempre se localizó en la región donde se conectan el clavo intramedular y el tornillo cefálico (Figura 8). En dicha zona de coincidencia se obtuvo una concentración de tensiones y, además, la flexión generada por la carga en esta región también fue máxima. También se observó que cuando se descendió la posición del clavo intramedular 5 mm en el plano coronal (CorInf5) se obtuvo un aumento significativo de la tensión respecto de la posición de referencia. En todos los modelos la tensión siempre estuvo muy por debajo del límite elástico del material del clavo intramedular ( $\sigma_y = 900$  MPa). De esto último se puede afirmar que el clavo intramedular no sufre esfuerzos críticos cuando se encuentra bajo condiciones normales de carga, y las variaciones en la posición no llegan a provocar el fallo del mismo.

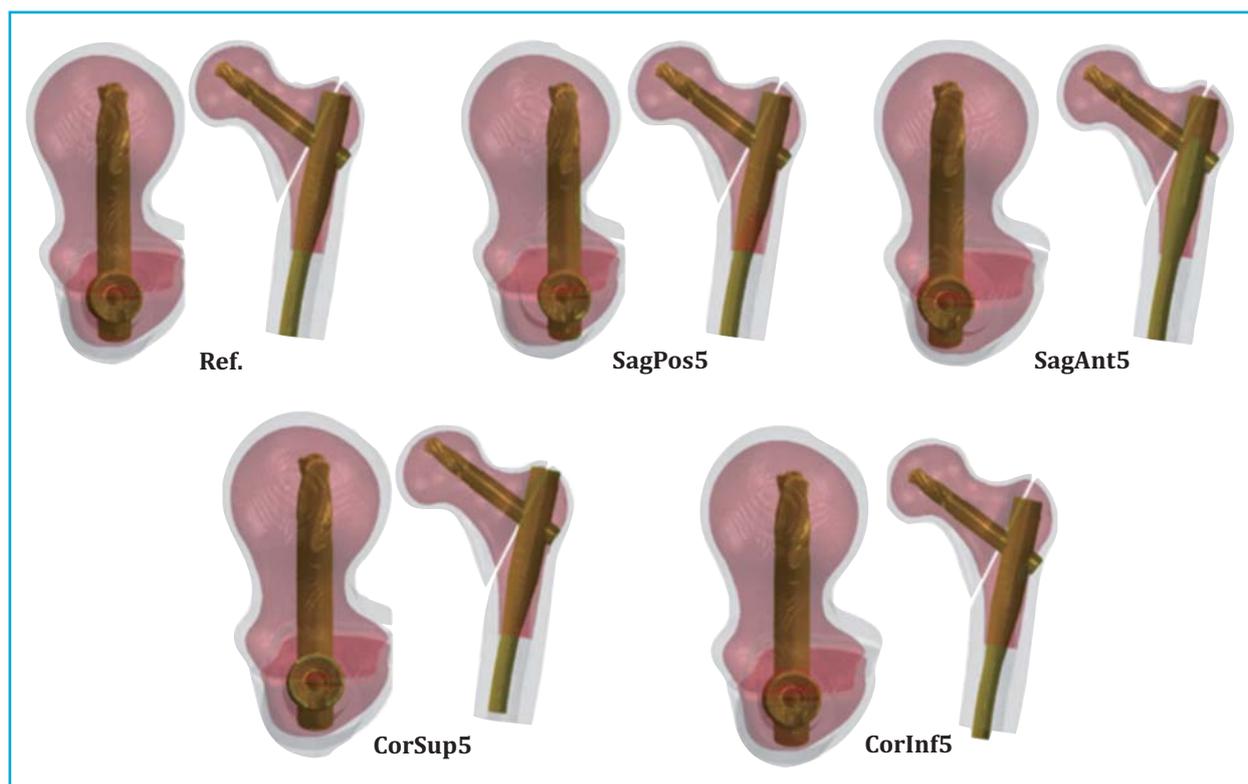
### Tensión principal mínima en hueso trabecular

Continuando con la tensión principal mínima en la cabeza femoral,  $\sigma_{\text{mín,ppal}}$  en la figura 9 se muestran dichas tensiones en las diferentes posiciones estudiadas. En este caso solo es de interés la zona del hueso trabecular que se encuentra encima del tornillo cefálico. En todos los casos se observó que la mayor compresión (valores negativos implican mayor compresión) tuvo lugar en el extremo del tornillo cefálico, ya que debido a la carga aplicada se produjo una compresión entre la zona de carga y el extremo del tornillo. Esta compresión fue especialmente acusada en la posición CorSup5. La explicación a este hecho radica en que, al posicionar el clavo intramedular 5 mm en dirección superior en el plano coronal, se reduce la masa de tejido óseo trabecular que se encuentra entre el hueso cortical y el tornillo cefálico, incrementándose así la compresión de esta zona de tejido óseo trabecular, que no puede repartir convenientemente la carga recibida. Este hecho también fue corroborado mediante otros modelos de elementos finitos, como el llevado a cabo por Goffin *et al.*<sup>11</sup>, en el cual se constató que un posicionamiento en la dirección superior aumenta la compresión en el hueso trabecular y, por consiguiente, el daño del mismo.

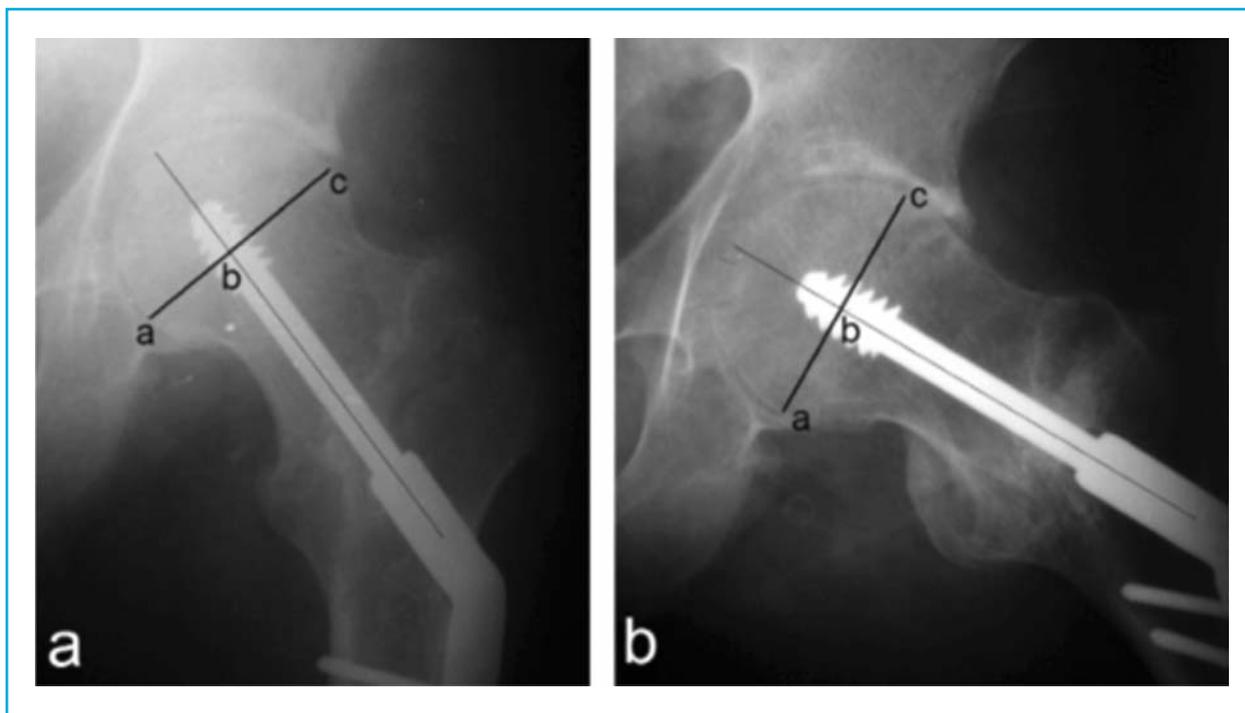
### Rigidez global del fémur

En cuanto a la rigidez global del fémur, se observó que no fue significativamente afectada al variar la posición del clavo intramedular. Esto implicaba que, en el fémur fijado mediante el clavo intramedular, analizado como una estructura de manera global, la variación en la posición del tornillo no afectaba de manera considerable en la rigidez global de éste.

**Figura 6. Posiciones de estudio del clavo intramedular.** En rosado se muestra el tejido óseo trabecular, en gris el cortical y en dorado el clavo intramedular. Para cada una de las posiciones, a la izquierda se muestra la vista transversal y la derecha se muestra la vista coronal



**Figura 7. Dimensiones involucradas en el cálculo del parámetro de Parker<sup>10</sup>. a) Radiografía anteroposterior. b) Radiografía lateral**



**Par torsor**

Finalmente, atendiendo al par torsor experimentado por el tornillo cefálico, se advirtió un especial aumento del mismo en las posiciones SagPos5 y CorInf5. En el caso de la posición SagPos5, atendiendo a la figura 6, se percibió un aumento de la excentricidad del tornillo cefálico con respecto al centro de la cabeza femoral, que contribuyó al aumento del momento torsor. En el caso de la posición CorInf5, el descenso del tornillo provocó una inestabilidad en la fijación, lo que implicó un aumento del par torsor y, por lo tanto, un aumento de la posibilidad de la rotación de la cabeza femoral sobre el tornillo. En el caso de la posición SagAnt5, el par torsor se redujo drásticamente, y esto se debió a la geometría asimétrica que tiene el fémur. Gracias a esta asimetría, esta variación en la posición del tornillo favoreció la estabilidad de éste, aunque en este caso se estaba analizando una carga estática centrada en el plano sagital.

**Relación con el parámetro PR**

Se tomaron como referencia los valores de 46,47%±9,48 para el caso del PR anteroposterior y de 53,38%±10,00 para el PR lateral obtenidos de Andruszkow *et al.*<sup>29</sup> y se consideró que el riesgo de *cut-out* se incrementa tanto al aumentar como al disminuir estos valores.

Los parámetros PR estudiados y la relación que guardan con el *cut-out* se compararon con los valores presentados en las tablas 3 y 4.

Comparando los resultados mostrados en la tabla 3 con los mentados en el párrafo anterior, se advirtió que la posición CorInf5 es la que tiene unos valores más cercanos a estos. Por lo tanto, se tomó posteriormente esta como nueva posición de referencia. Cuanto más difirieran los valores del resto de posiciones respecto a esta, mayor riesgo de *cut-out* se consideró que entrañarían.

Comenzando por el PR anteroposterior, se advirtió que a medida que este descendía se producía un aumento en

**Tabla 3. Parámetros de Parker de las posiciones estudiadas**

Posición	PR anteroposterior [%]	PR lateral [%]
Ref.	56,8	53,8
SagPos5	55,9	65,4
SagAnt5	56,5	45,5
CorSup5	63,8	57,0
CorInf5	48,0	55,7

la tensión de von Mises experimentada por el clavo intramedular y, por el contrario, cuando aumentaba se producía un incremento en la compresión experimentada por el tejido óseo trabecular. No se observaron tendencias claras entre el PR anteroposterior y el par experimentado por el tornillo cefálico.

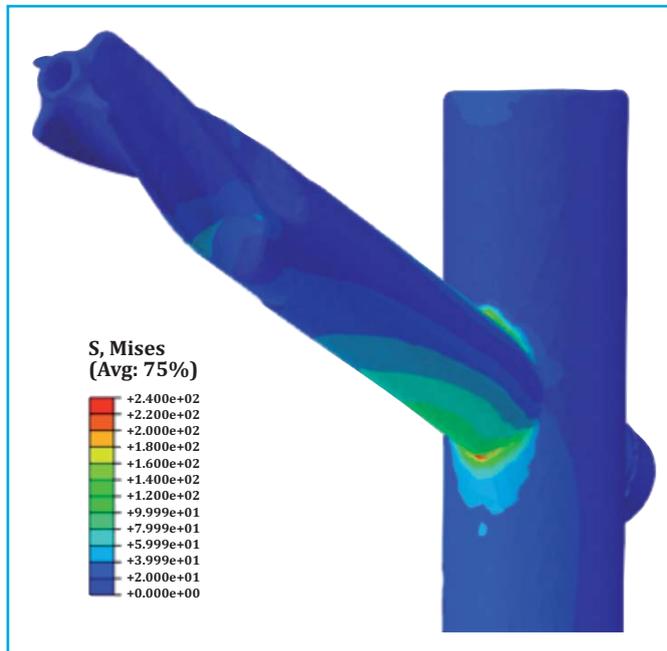
Atendiendo al PR lateral únicamente, se obtuvo que el aumento de éste conllevó un aumento del par experimentado por el tornillo cefálico.

Por otro lado, no se observó una relación entre la rigidez global y los parámetros de Parker.

**Modelo numérico de fémur dañado**

Finalmente se presenta el modelo que simuló el comportamiento mecánico del fémur en las primeras etapas del daño por *cut-out*. En la figura 10 se muestran los resultados relativos a deformación principal mínima (equivalente a los mayores valores de compresión en términos de deformación) y el campo de desplazamientos de manera global.

**Figura 8. Zona de máxima tensión de von Mises en el clavo intramedular. Posición: Ref. valores en MPa**



En la figura 10a se observa la zona de hueso trabecular que ha sido dañada numéricamente, en la parte superior del tornillo cefálico. Esta zona no fue capaz de soportar la carga correctamente, por ello sufrió grandes deformaciones a compresión, que diferían de las obtenidas a su alrededor. La figura 10b muestra el campo de

desplazamientos en el hueso trabecular. En este caso, el modelo dañado sufrió un desplazamiento máximo en la zona de la cabeza femoral 0,02 mm mayor que el fémur sano. Esta diferencia es pequeña, aunque puede ser crítica y llegar a desarrollar mayor daño en las zonas cercanas. En este caso se simuló una zona dañada de hueso trabecular pequeña, de ahí que la variación en los desplazamientos no fuera mayor.

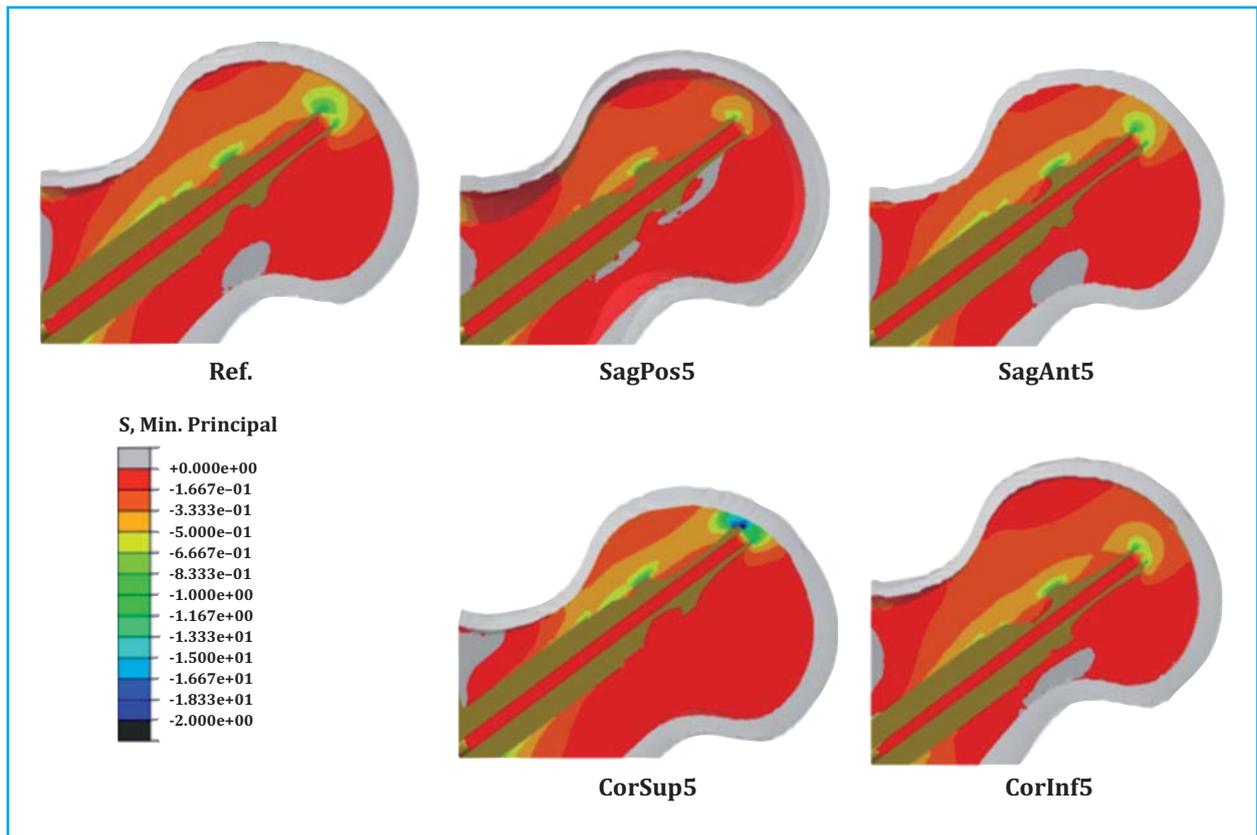
## DISCUSIÓN

Atendiendo a las conclusiones extraídas de este trabajo y corroborándolas con el trabajo de Lenich *et al.*<sup>12</sup>, resulta bastante evidente que la mejor posición que favorece la biomecánica del fémur con fijación de clavo intramedular es aquella en la que el tornillo se encuentra en la posición centro-centro respecto a los dos planos del cuello femoral. Lenich *et al.*<sup>12</sup> sugiere que mediante este posicionamiento se minimiza el efecto de posibles rotaciones que puedan aparecer entre cabeza femoral y tornillo.

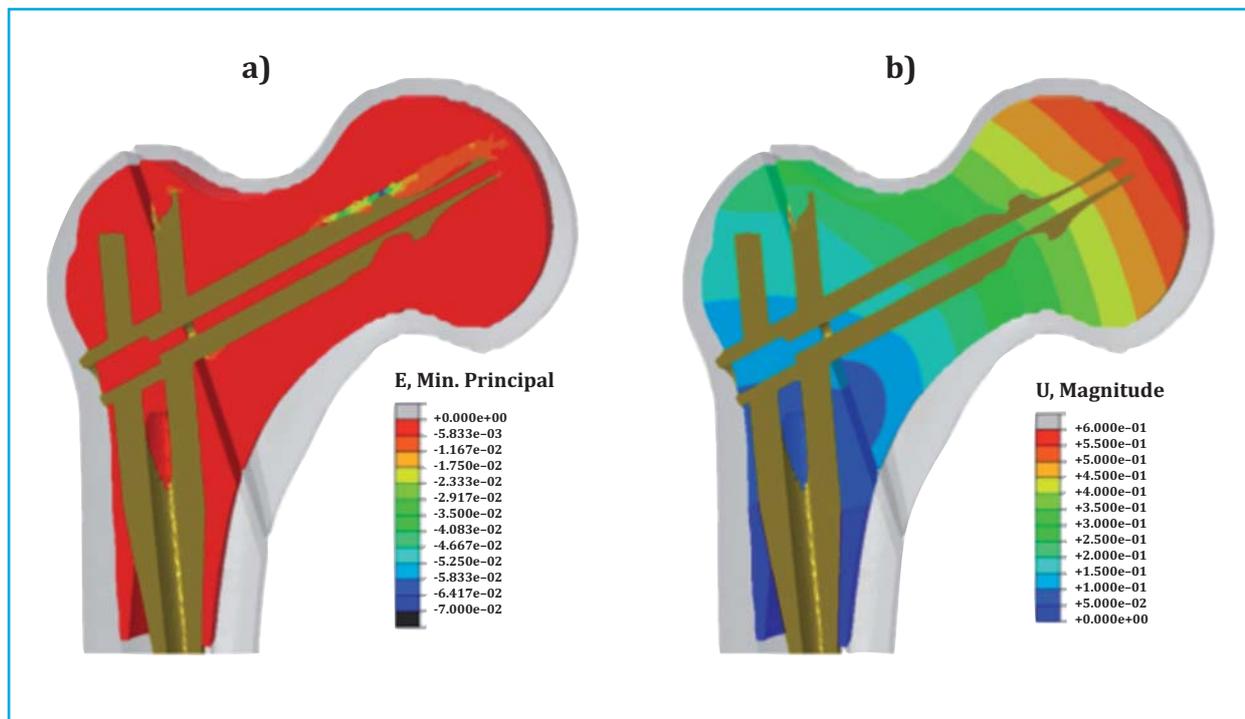
Atendiendo a los rangos de los valores del PR anteroposterior y PR lateral para los cuales existe riesgo de fallo por *cut-out*, Parker<sup>28</sup> establece que el valor de PR anteroposterior para los casos sin incidentes fue de 45%, mientras que para los casos de fallo por *cut-out* fue de 58%. En los casos de PR lateral fueron de 45% y 36%, respectivamente.

Andruszkow *et al.*<sup>29</sup> realizaron una distinción entre fracturas tratadas con tornillos deslizantes y con clavos intramedulares, además de una distinción del tipo de

**Figura 9. Tensión mínima principal en la cabeza femoral. Valores en MPa**



**Figura 10. Resultados obtenidos en el modelo de fémur dañado. a) Deformaciones principales mínimas en el hueso trabecular. b) Campo de desplazamientos global en el hueso trabecular**



**Tabla 4. Parámetros obtenidos en los distintos modelos mediante los modelos de elementos finitos**

Posición	$\sigma_{Mises}$ [MPa]	$\sigma_{\text{mín.ppal}}$ [MPa]	Rigidez global [N/mm]	$T_t$ [N·mm]
Ref.	240	-2,6	936	670
SagPos5	187	-1,5	914	1.147
SagAnt5	219	-2,3	928	74
CorSup5	183	-4,1	988	267
CorInf5	326	-2,3	911	962

fractura según la clasificación AO/OTA. En dicho trabajo se obtuvo una media de  $46,47\% \pm 9,48$  para el caso del PR anteroposterior y de  $53,38\% \pm 10,00$  para el PR lateral en las fracturas AO/OTA 31A1 tratadas con un clavo intramedular en las que no ha existido fallo por *cut-out*, no habiéndose notificado en el mismo ningún caso de fallo por *cut-out* en este tipo de fracturas tratadas con estos dispositivos de fijación.

Existe una discrepancia sobre si el riesgo de *cut-out* aumenta o disminuye al aumentar o disminuir este parámetro. Por ejemplo, Parker<sup>28</sup> estableció que el riesgo de *cut-out* aumentaba cuando se tendía a posicionar el dispositivo de fijación más hacia la dirección posterior, lo cual es equivalente a que aumenta el valor de PR lateral. Sin embargo, Baumgaertner *et al.*<sup>6</sup> afirmaron que el riesgo de *cut-out* aumentaba al posicionar el dispositivo de fijación más hacia la dirección anterior.

Otros trabajos basados en modelos de elementos finitos, como el de Goffin *et al.*<sup>11</sup> se decantan por una posición del tornillo en la zona inferior, para minimizar el

daño en el hueso trabecular. Esta conclusión puede ser válida en modelos sencillos en los que la carga es fija, pero en la biomecánica real de la cadera, una posición diferente a la central-central puede dar lugar a elevados pares torsores en determinados momentos de la marcha u otras posiciones, dando lugar a rotaciones de la cabeza femoral que pueden llegar a dañar la zona circundante al tornillo. El modelo numérico de Goffin *et al.*<sup>11</sup> no consideró el par torsor dependiendo de la posición, parámetro que en este trabajo consideramos relevante en el análisis de este fenómeno.

Aunque en este trabajo se analizó un fémur artificial, estos han sido ampliamente estudiados en la literatura, y su comportamiento mecánico es similar al de fémures humanos, tal y como ya corroboraron Cristofolini *et al.*<sup>30</sup> Otra de las debilidades del estudio reside en el uso de modelos numéricos estáticos, en los que no se tienen en cuenta variaciones de la posición de la carga ni efectos dinámicos. En un futuro cercano se espera mejorar el modelo numérico y que éste sea capaz de incluir estos aspectos.

## CONCLUSIONES

Las principales conclusiones obtenidas en este trabajo son las siguientes:

- Las bajas tensiones de von Mises experimentadas en el dispositivo de fijación con relación a su límite elástico explican la baja incidencia de fallos en estos frente a los fallos por *cut-out*, por lo tanto, la posición del tornillo no afecta en ningún momento a la integridad del clavo.

- Atendiendo al plano sagital, el fallo por *cut-out* es más probable cuando se desplaza el clavo tanto en la dirección anterior como en la posterior, estando acompañados los movimientos en la dirección posterior con un aumento del momento torsor experimentado por el tornillo cefálico. Esto implica que el clavo no es capaz de fijar la cabeza femoral, dando lugar a una rotación del mismo.

- Atendiendo al plano coronal, el fallo por *cut-out* tenderá a producirse cuando se desplaza el clavo intramedular en la dirección superior, estando este fallo relacionado con una compresión del tejido óseo trabecular. Los desplazamientos en la dirección inferior contribuirían a evi-

tar este fallo, pero conllevaría una mayor carga para el dispositivo de fijación y aumento del par torsor en condiciones biomecánicas realistas.

- Teniendo en cuenta la biomecánica real de la cadera y las rotaciones de la misma en actividades de la vida diaria, la posición más segura del componente cefálico en fracturas inestables rotacionalmente es centro-centro.

- Mediante los modelos numéricos se ha comprobado que es posible incluso simular las primeras etapas de *cut-out*, en las que una zona dañada puede dar lugar a pequeños desplazamientos, que posteriormente pueden llegar a aumentar el daño, desencadenando finalmente el fenómeno mencionado.

**Agradecimientos: Los autores agradecen la financiación recibida a través de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral con la Beca de Investigación 2018. También agradecen la financiación recibida a través del Ministerio de Ciencia e Innovación y el Programa FEDER a través de los proyectos DPI2017-89197-C2-1-R y DPI2017-89197-C2-2-R.**



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

## Bibliografía

- Instituto Nacional de Estadística. Índices de envejecimiento de la población 2020.
- Fernández García M, Martínez J, Olmos JM, González Macías J, Hernández JL. Revisión de la incidencia de la fractura de cadera en España. *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2015;7:115-20.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. La atención a la fractura de cadera en los hospitales del SNS 2010.
- Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop.* 2014;5:402-11.
- Wang C, Brown C, Yettram A, Procter P. Intramedullary femoral nails: one or two lag screws? A preliminary study. *Med Eng Phys.* 2000;22:613-24.
- Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM, Keggi JM. The value of the tip-apex distance in predicting failure of fixation of peritrochanteric fractures of the hip. *J Bone Jt Surg Am.* 1995;77:1058-64.
- Egol KA, Leucht P. Proximal femur fractures: An evidence-based approach to evaluation and management. Springer; 2017.
- Caruso G, Bonomo M, Valpiani G, Salvatore G, Gildone A, Lorusso V, et al. A six-year retrospective analysis of cut-out risk predictors in cephalomedullary nailing for pertrochanteric fractures: Can the tip-apex distance (TAD) still be considered the best parameter? *Bone Joint Res.* 2017;6:481-8.
- Wadhvani J, Gil Monzó E, Pérez Correa J, García Álvarez J, Blas Dobón J, Rodrigo Pérez J. No todo es "cut-out": reclasificación de las complicaciones mecánicas del tornillo cefálico del clavo intramedular. *Rev Española Cirugía Osteoartic.* 2019;54:136-42.
- Güven M, Yavuz U, Kadioğlu B, Akman B, Kılınçoğlu V, Ünay K, et al. Importance of screw position in intertrochanteric femoral fractures treated by dynamic hip screw. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010;96:21-7.
- Goffin JM, Pankaj P, Simpson AH. The importance of lag screw position for the stabilization of trochanteric fractures with a sliding hip screw: A subject-specific finite element study. *J Orthop Res.* 2013;31:596-600.
- Lenich A, Bachmeier S, Dendorfer S, Mayr E, Nerlich M, Fichtmeier B. Development of a test system to analyze different hip fracture osteosyntheses under simulated walking. *Biomed Tech.* 2012;57:113-9.
- Marco M, Giner E, Larraínzar R, Caeiro JR, Miguélez H. Análisis de la variación del comportamiento mecánico de la extremidad proximal del fémur mediante el método XFEM (eXtended Finite Element Method). *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2016;8:61-9.
- Marco M, Giner E, Larraínzar R, Caeiro JR, Miguélez MH. Numerical modelling of femur fracture and experimental validation using bone simulant. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(10):2395-408.
- Marco M, Giner E, Caeiro-Rey JR, Miguélez MH, Larraínzar-Garijo R. Numerical modelling of hip fracture patterns in human femur. *Comput Methods Programs Biomed.* 2019;173:67-75.
- Müller M, Nazarian S, Koch P, Schatzker J. The comprehensive classification of fractures of long bones. Springer Science & Business Media; 1990.
- Pal B, Gupta S, New AMR, Browne M. Strain and micromotion in intact and resurfaced composite femurs: experimental and numerical investigations. *J Biomech.* 2010;43:1923-30.
- Ebrahimi H, Rabinovich M, Vuleta V, Zalcman D, Shah S, Dubov A, et al. Biomechanical properties of an intact, injured, repaired, and healed femur: An experimental and computational study. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2012;16:121-35.
- Basso T, Klaksvik J, Syversen U, Foss OA. A biomechanical comparison of composite femurs and cadaver femurs used in experiments on operated hip fractures. *J Biomech.* 2014;47:3898-902.
- Grassi L, Väänänen SP, Ristinmaa M, Jurvelin JS, Isaksson H. How accurately can subject-specific finite element models predict strains and strength of human femora? Investigation using full-field measurements. *J Biomech.* 2016;49:802-6.
- Keyak JH, Falkinstein Y. Comparison of in situ and in vitro CT scan-based finite element model predictions of proximal femoral fracture load. *Med Eng Phys.* 2003;25(9):781-7.
- Cristofolini L, Juszczuk M, Martelli S, Taddei F, Viceconti M. In vitro replication of spontaneous fractures of the proximal human femur. *J Biomech.* 2007;40:2837-45.
- Juszczuk MM, Cristofolini L, Viceconti M. The human proximal femur behaves linearly elastic up to failure under physiological loading conditions. *J Biomech.* 2011;44:2259-66.
- Grassi L, Väänänen SP, Yavari SA, Jurvelin JS, Weinans H, Ristinmaa M, et al. Full-field strain measurement during mechanical testing of the human femur at physiologically relevant strain rates. *J Biomech Eng.* 2014;136:111010.
- Synthes GmbH. PFNA. Clavo femoral proximal de antirrotación - Técnica quirúrgica 2014.
- AZO MATERIALS. Titanium Alloys - Ti6Al7Nb Properties and Applications 2003.
- Marco M, Giner E, Larraínzar-Garijo R, Caeiro JR, Miguélez MH. Modelling of femur fracture using finite element procedures. *Eng Fract Mech.* 2018;196:157-67.
- Parker MJ. Cutting-out of the dynamic hip screw related to its position. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74:625.
- Andruszkow H, Frink M, Frömke C, Matityahu A, Zeckey C, Mommsen P, et al. Tip apex distance, hip screw placement, and neck shaft angle as potential risk factors for cut-out failure of hip screws after surgical treatment of intertrochanteric fractures. *Int Orthop.* 2012;36:2347-54.
- Cristofolini L, Viceconti M, Cappello A, Toni A. Mechanical validation of whole bone composite femur models. *J Biomech.* 1996;29:525-35.

# Fisiopatología de la osteoporosis en las enfermedades articulares inflamatorias crónicas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100006>

**Castañeda S<sup>1,2</sup>, Garcés-Puentes MV<sup>3</sup>, Bernad Pineda M<sup>4</sup>**

*1 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa). Madrid (España)*

*2 Cátedra UAM-Roche EPID\*-Futuro (\*Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas). Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Madrid (España)*

*3 Servicios Integrales de Gestión Médica (SIGEMED). Madrid (España)*

*4 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid (España)*

Fecha de recepción: 31/01/2021 - Fecha de aceptación: 26/02/2021

## Resumen

El sistema inmune y el hueso comparten con frecuencia los mismos nichos y espacios anatómicos, existiendo una estrecha relación funcional entre ambos. Esto hace que haya una interacción constante entre ellos, con un flujo bidireccional de información entre las células inmunes y las del tejido óseo (osteoclastos, osteoblastos y osteocitos), muchas veces desconocida, en la que intervienen múltiples mediadores inflamatorios y diversos factores de crecimiento y diferenciación celular. Ello conduce a una interacción muy estrecha entre inflamación y pérdida ósea. De hecho, la osteoporosis (OP) es una de las complicaciones sistémicas más frecuentes en las enfermedades inflamatorias crónicas (EIC). La prevalencia de OP en las EIC es variable y depende de cada escenario patológico. La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades paradigmáticas de inflamación crónica, donde la presencia de OP es frecuente, apareciendo incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad. La patogenia de la OP asociada a la AR es compleja e incluye la colaboración de múltiples citoquinas proinflamatorias que favorecen la osteoclastogénesis e inhiben la formación ósea. Entre todas destacan el factor de necrosis tumoral alfa (conocido en inglés como TNF- $\alpha$ ) y diversas interleuquinas (IL) como IL-1, IL-6 e IL-17. De todas, IL-6 tiene un papel jerárquico relevante. En esta revisión se repasa el papel de las citoquinas proinflamatorias en la destrucción ósea y articular en diferentes EIC, con especial énfasis en la AR, planteándose las bases de posibles vías que abran nuevos horizontes terapéuticos en el marco de las EIC.

**Palabras clave:** osteoporosis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, fisiopatología, interleuquinas, IL-6, tratamiento.

## ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

La inflamación crónica es una respuesta inespecífica del organismo mediada por el sistema inmune frente a un agente agresor. En tal escenario, se produce un infiltrado en el que predominan células mononucleares, como linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. En ciertas condiciones o cuando el agente agresor persiste, se origina una acumulación y activación persistente de células inmunes, y se incrementa la secreción de citoquinas que prolongan la vida de los linfocitos y de los macrófagos, provocando una cronificación de la inflamación.

La inflamación es el principal mecanismo involucrado en la destrucción ósea en las enfermedades inflamatorias crónicas (EIC)<sup>1</sup>, tales como artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (APs) lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple y/o enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estas enfermedades cursan con inflamación crónica sistémica causada por una alteración del sistema inmune que puede afectar a distintos órganos<sup>2</sup>.

Una de las características de las EIC es la sintomatología común que presentan los pacientes: malestar, fatiga, somnolencia diurna, debilidad, artromialgias inespecíficas, hiporexia, ansiedad y bajo estado anímico<sup>2</sup>.

Las enfermedades articulares inflamatorias abarcan múltiples trastornos distintos y heterogéneos que afectan las articulaciones y causan discapacidad. Sin embargo, la AR y las espondiloartritis (SpA: EA, artritis reactiva, APs y SpA asociada a EII) son las más frecuentes<sup>1</sup>.

La AR es la enfermedad autoinmune considerada el prototipo de artritis inflamatoria destructiva que se caracteriza por inflamación crónica de la sinovial en múltiples articulaciones y vainas tendinosas. La membrana sinovial es el órgano diana donde el sistema inmune interfiere con la homeostasis ósea produciendo daño estructural severo con destrucción ósea en sitios de inflamación articular y peri-articular<sup>3-5</sup>. De hecho, en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias se produce destrucción ósea con erosiones, osteopenia periarticular y/o osteoporosis (OP) generalizada<sup>1,4</sup>.



**Correspondencia:** Santos Castañeda (scastas@gmail.com)

La causa de la OP asociada a la AR tiene su origen en una alteración del remodelado óseo que es el mecanismo fisiopatológico común de ambas enfermedades. La pérdida de masa ósea en la AR puede ser periarticular o generalizada. La pérdida periarticular, denominada habitualmente OP yuxta-articular, afecta al hueso trabecular y cortical. Es una de las primeras manifestaciones radiológicas y puede preceder tanto a la aparición de erosiones como al daño del espacio articular<sup>6</sup>, pudiendo detectarse fácilmente en las radiografías de las manos. La pérdida ósea acelerada en las manos se ha asociado con desarrollo de AR en pacientes con artritis indiferenciada<sup>7</sup> y con enfermedad articular progresiva en manos y pies al inicio de la AR<sup>8-10</sup>.

Otra forma de pérdida ósea en la AR es la que se caracteriza por erosión del hueso marginal como consecuencia de la inflamación de la membrana sinovial<sup>8</sup>. Esta erosión, generalmente irreversible, puede comenzar antes de que aparezcan los síntomas de artritis y se correlaciona con la severidad de la enfermedad y el deterioro funcional<sup>1</sup>. Por último, en la AR suele producirse pérdida ósea generalizada (OP sistémica), inclusive en regiones del esqueleto alejadas de las articulaciones inflamadas<sup>9</sup>, incluso en las fases iniciales de la enfermedad, por mecanismos de autoinmunidad<sup>11</sup>.

### EL SISTEMA ÓSEO Y EL SISTEMA INMUNE

El sistema músculo-esquelético y el sistema inmunológico interactúan estrechamente en la homeostasis de las células hemopoyéticas y linfopoyéticas, participando en la patogenia de la OP asociada a las EIC así como en la OP postmenopáusica, pero falta por explicar cómo las respuestas inmunes adaptativas afectan al tejido óseo. Sin embargo, la evidencia reciente ha revelado que también ocurre lo contrario: las células óseas regulan las células inmunes, un concepto congruente con el papel establecido de la médula ósea en el desarrollo y homeostasis del sistema inmunológico<sup>6,12,13</sup>.

Debido a sus características anatómicas, tanto el interior como el exterior del tejido óseo se relacionan estrechamente con el sistema inmune. En el interior, en la médula ósea, se produce la hematopoyesis, por lo que las células óseas e inmunes cooperan localmente de forma indiscutible. En el exterior, el esqueleto está en contacto directo con el periostio, las entesis y el hueso yuxta-articular, donde se conecta con estructuras determinantes que participan en el proceso de destrucción articular que caracteriza a las enfermedades articulares inflamatorias crónicas (EAIC)<sup>13</sup>.

Asimismo, el sistema inmune y el tejido óseo están conectados con la circulación general mediante vasos nutricios y periósticos que atraviesan el hueso cortical y, dentro del compartimento óseo, mediante uniones de entesis fibrosa y los componentes calcificados del cartílago y fibrocartílago<sup>14</sup>.

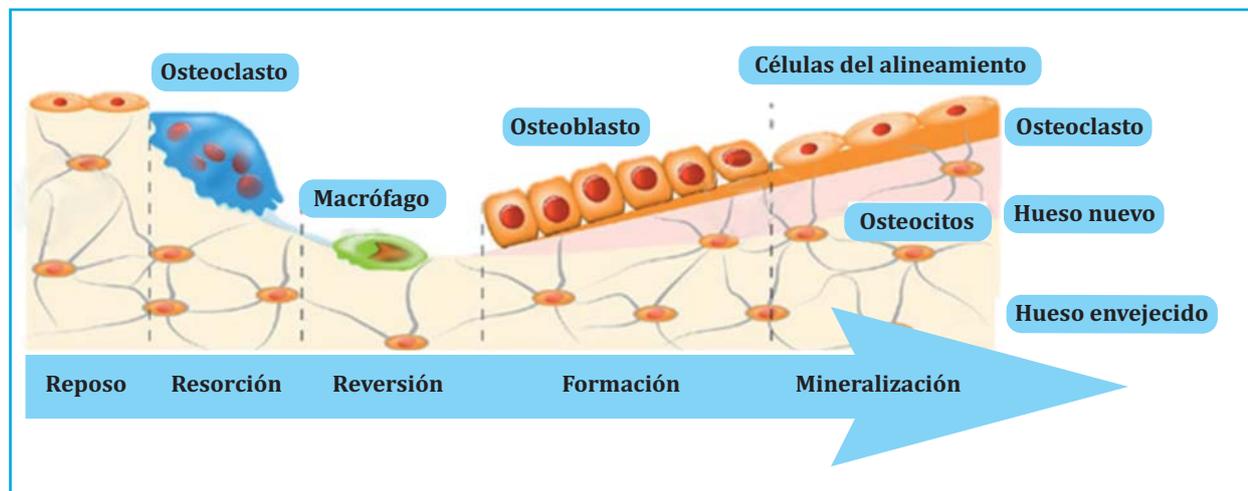
La interacción permanente entre el hueso y el sistema inmune es de gran importancia en el mantenimiento de la homeostasis ósea y también es clave en la patología ósea. Durante toda la vida adulta, se produce la remodelación ósea en las unidades básicas multicelulares (*multicelular basic units* [MBU]) o unidades de remodelado óseo donde los osteoclastos reabsorben una cantidad determinada de hueso y los osteoblastos forman la matriz osteoide y la mineralizan para rellenar la cavidad previamente creada (Figura 1). En las MBU hay osteoclastos, macrófagos, preosteoblastos y osteoblastos que están regidos por una serie de factores, tanto generales como locales, permitiendo el funcionamiento normal del tejido óseo y el mantenimiento de la masa ósea.

Las células óseas interactúan con las células del sistema inmune en el desarrollo de la médula ósea durante el crecimiento y la curación de las fracturas. Por otra parte, los osteoblastos ejercen un papel importante en el control de la renovación y diferenciación de las células madre hemopoyéticas y de las células B en lugares cercanos al endostio<sup>14</sup>.

En el crecimiento y en la remodelación ósea ejercen efecto una serie de sustancias sintetizadas por células óseas, células del sistema inmune o de la médula ósea. Los factores locales más importantes son los factores de crecimiento, las citoquinas y las proteínas de la matriz ósea (Tabla 1).

El sistema músculo-esquelético y el sistema inmune interactúan entre sí, compartiendo moléculas y generando un sistema regulador colaborativo llamado "sistema osteoimmune". La molécula más representativa y conocida de este sistema es el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa- $\beta$  (RANKL), que cumple múltiples funciones tanto en condiciones fisiológicas, como en patologías tan diferentes como la AR o las metástasis óseas. En base a la evidencia actual que demuestra una gran dependencia mutua, se acepta que la relación entre el hueso y el sistema inmune no se desarrolla por accidente, sino como una consecuencia necesaria de la evolución<sup>6</sup>.

Figura 1. Esquema clásico de las fases y estirpes celulares involucradas en el remodelado óseo



La expresión de RANKL en los osteoblastos es estimulada por diversos factores o mediadores moleculares como la interleuquina (IL) 1, IL-6, IL-11, IL-15, IL-17, el TNF- $\alpha$ , la prostaglandina E2, parathormona (PTH), calcitriol, interferón y los glucocorticoides (GC), y es suprimida por el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Tabla 1). Por otra parte, la expresión de osteoprotegerina (OPG) es estimulada por TGF- $\beta$ , proteínas morfogenéticas óseas (*bone morphogenetic proteins*, BMP), interferón (INF), IL-6, IL-11 e IL-13 y es inhibida por PTH, IL-17, calcitriol y los GC. Los estrógenos inhiben la producción de RANKL y aumentan la secreción de OPG y de TGF- $\beta$  (Tabla 1)<sup>5,13,15,16</sup>.

Verdaderamente, los sistemas inmune y óseo comparten una amplia gama de mecanismos reguladores y hoy sabemos que esta influencia es bidireccional, no solo del sistema inmune sobre el hueso, sino también en el sentido opuesto<sup>6,13</sup>. De hecho, en el microambiente de la médula ósea, las células óseas y las del sistema inmune están localizadas tan estrechamente unas de otras que es lógico que interactúen entre sí<sup>17</sup>.

El sistema RANK/RANKL/OPG es el promotor de la mayoría de los factores que regulan la resorción ósea. Pertenecen al grupo de proteínas relacionadas con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y participa activamente en el control de la resorción ósea y en la activación de los osteoclastos<sup>15</sup>. Aunque la vía RANK/RANKL/OPG sigue siendo la base para comprender el acoplamiento de las células del sistema inmune con las células del sistema óseo, algunas investigaciones sugieren que podrían existir estímulos adicionales y vías singulares que actúan independientemente o en concierto con RANKL<sup>12</sup>.

La inflamación sistémica en la AR aumenta la producción de citoquinas inflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-17, que actúan sobre el sistema RANK/RANKL/OPG activando la osteoclastogénesis y aumentando la resorción ósea, debido a que el RANKL es ampliamente expresado en los fibroblastos sinoviales y en las células T de las articulaciones inflamadas de pacientes con AR<sup>17</sup>. Esta activación anormal de los osteoclastos en ausencia de niveles equivalentes de actividad osteoblástica tiene como consecuencia una disminución generalizada de la masa ósea y mayor incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales<sup>17,18</sup>.

La regulación inmunológica de los osteoclastos está estrechamente relacionada con la patogenia de la AR. Existe evidencia de que la destrucción ósea de la AR es causada principalmente por aumento de la actividad osteoclástica como resultado de la activación de un subconjunto único de células T auxiliares, las células T *helper* 17 (Th-17). Estas células tienen una escasa producción de INF gamma (IFN- $\gamma$ ) y son capaces de provocar inflamación local mediante la expresión de citoquinas proinflamatorias<sup>3</sup>.

Las células Th-17 maduras producen IL-17, IL-21 e IL-22, que son citoquinas con elevada actividad proin-

**Tabla 1. Principales mediadores involucrados en el remodelado óseo**

Factores que estimulan la resorción ósea	Efectos principales sobre el tejido óseo
TNF- $\alpha$	Activación osteoclastos. Inhibición osteoblastos
IL-6	Activación osteoclastos. Inhibición osteoblastos
IL-1	Estimula la osteoclastogénesis
IL-8	Estimula la osteoclastogénesis
IL-11	Estimula la osteoclastogénesis
RANKL	Activación de osteoclastos
IL-17	Activación de osteoclastos
IL-23	Activación de osteoclastos
Catepsina K	Activación de osteoclastos
M-CSF	Estimula la osteoclastogénesis
Factores que inhiben la resorción ósea	
IFN-gamma	Inhibición de osteoclastos
IL-2	Inhibición de osteoclastos
IL-4	Inhibición de osteoclastos
OPG	Inhibición de osteoclastos
Factores que inhiben la formación ósea	
DKK-1	Inhibición de osteoblastos
Esclerostina	Inhibición de osteoblastos
TNF- $\alpha$	Inhibición de osteoblastos (efecto dual: activan también osteoclastos)
IL-6	Inhibición de osteoblastos (efecto dual: activan también osteoclastos)

DKK-1: Dickkopf-1; IFN: interferón; IL: interleuquina; M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; OPG: osteoprotegerina; RANKL: activador del receptor del factor nuclear kappa (NF)- $\kappa$ B ligando; TNF: factor de necrosis tumoral.

Modificada de ref. 5 (Llorente I y cols. Front Med. 2020).

flamatoria. En la AR, la IL-17 producida por las células Th-17 ejerce su efecto osteoclastogénico estimulando la expresión de RANKL en los fibroblastos sinoviales<sup>1,3</sup>. La IL-17 también estimula, en las células precursoras inmunes como los macrófagos, la producción de citoquinas inflamatorias, incluyendo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 que contactan con el RANK de los precursores osteoclásticos, provocando la diferenciación de los osteoclastos que migran hacia la zona marginal donde inician la aparición de erosiones<sup>3,13</sup>. Por otra parte, las células sinoviales estimuladas por las citoquinas inflamatorias también producen enzimas que degradan la matriz y que desempeñan un papel importante en la destrucción del cartílago articular<sup>3</sup>.

#### **PAPEL DE LA INTERLEUQUINA-6 (IL-6) EN AR Y EN OSTEOPOROSIS**

La IL-6 juega un papel esencial en la fisiopatología de la AR y la destrucción ósea asociada. A través de la señalización celular que puede ser iniciada tanto en la membrana celular como por formas solubles de su receptor, la IL-6 actúa tanto localmente, promoviendo inflamación y destrucción articular, como a nivel sistémico, ocasionando algunas de las manifestaciones extra-articulares y sistémicas de la enfermedad, que incluyen dolor, fatiga, rigidez matutina, anemia, depresión, bajo estado anímico y pérdida de peso<sup>19-21</sup>.

Las acciones de la IL-6 están mediadas a través de una interacción entre su receptor- $\alpha$  no señalizador, el receptor de IL-6 (IL-6R $\alpha$ ), con el que interactúa primero y posteriormente forma un complejo con el receptor de transducción de señales, la glicoproteína (gp)130<sup>22</sup>. El IL-6R $\alpha$  se expresa en hepatocitos, monocitos/macrófagos, neutrófilos y algunos tipos de células T<sup>19</sup>.

A través de la señalización intracelular mediante la unión con su receptor de membrana o vía clásica, la IL-6 regula los procesos normales relacionados con el sistema inmunológico y el neuroendocrino, la hematopoyesis, el metabolismo óseo, el metabolismo lipídico y de la glucosa y las respuestas de fase aguda. Cuando la IL-6 se une a su receptor IL-6R soluble, regula predominantemente efectos proinflamatorios sistémicos que incluyen el reclutamiento de monocitos, la diferenciación de macrófagos y el reclutamiento y diferenciación de células T. Su unión a la gp130 de la membrana celular prolonga su vida media, por lo que se observan valores elevados de IL-6 en el suero y en el líquido sinovial de estos pacientes<sup>19</sup>.

Por otra parte, la IL-6 es un estimulador eficaz de la resorción ósea inducida por osteoclastos y es fundamental para la patogenia de la pérdida ósea en el contexto de inflamación crónica, tal como sucede en otras patologías como la EII<sup>22</sup>. Los valores elevados de IL-6 en pacientes con AR producen un aumento de la osteoclastogénesis y un desequilibrio de la remodelación ósea a favor de la resorción, lo que conlleva una pérdida generalizada de masa ósea y, secundariamente, una osteoporosis<sup>22</sup>.

En el estado preclínico de la AR, la IL-6 se une a varias estirpes celulares y causa migración de neutrófilos a las articulaciones, lo que contribuye al desarrollo de inflamación crónica, a la alteración de la diferenciación de las células B y T y a angiogénesis. Posteriormente, los hepatocitos son estimulados a producir reactantes de fase aguda tales como proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide A sérico<sup>19,20</sup>.

En resumen, la IL-6 es un mediador esencial en la patogenia de la AR que actúa indirectamente sobre el hueso, mediando los efectos inductores de la resorción ósea del TNF $\alpha$  y de la IL-1. La IL-6 incrementa la producción de RANKL, induce la expresión del ARNm del RANKL y aumenta la resorción ósea a través de la interacción de RANK/RANKL/OPG. La erosión ósea resultante y la destrucción del cartílago, unida a la inflamación y el engrosamiento de las membranas sinoviales provoca el desarrollo de *pannus* inflamatorio que causa un daño irreversible a la articulación<sup>19</sup>. Por todo ello, la inhibición de la IL-6 es un excelente recurso en el tratamiento de AR que minimiza el daño articular y óseo. Los inhibidores de IL-6 se dirigen tanto al ligando de IL-6 como al IL-6R<sup>19,23,24</sup>.

### OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL TRATAMIENTO DE LAS EIC

La iatrogenia producida por los GC juega también un papel relevante en la OP asociada a las EIC<sup>25,26</sup>. De hecho, el tratamiento con GC usado en la AR, en la EII y en el 50% de mujeres premenopáusicas con LES es la causa más frecuente de OP secundaria y la primera causa de OP en población menor de 50 años<sup>27</sup> debido principalmente a la inhibición de la formación ósea, por disminución en el número y actividad de osteoblastos y porque los GC favorecen la apoptosis de osteocitos, y principalmente debido a la osteoclastogénesis anormalmente activada. Los GC bloquean la acción de la vitamina D en la absorción de calcio<sup>27</sup>. Los pacientes con AR tienen un

riesgo de fractura vertebral y de cadera 2 a 3 veces mayor que la población general de la misma edad y sexo<sup>27</sup>. Además, la dosis y tiempo de exposición a GC son determinantes del riesgo de fractura<sup>25</sup>.

En la AR, la coexistencia de comorbilidades es frecuente y se relaciona con la propia enfermedad, la actividad inflamatoria o con el tratamiento y tienen como consecuencia un aumento de la discapacidad física. La disminución de la actividad física que lleva en ocasiones a la inmovilización prolongada induce también la pérdida de masa ósea y muscular ("sarcopenia típica de la AR").

### TRATAMIENTO DE LA OP EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

En pacientes con AR es recomendable evaluar periódicamente el riesgo de fractura mediante escalas de riesgo de fractura como la FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*; <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>) y/o la determinación periódica de la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría dual de rayos X (DXA). Esta recomendación es aún más importante en pacientes mayores de 50 años, con AR severa y/o que han recibido tratamiento prolongado con GC<sup>28</sup>.

El objetivo principal del tratamiento de la OP primaria o como comorbilidad de la AR es la prevención de fracturas<sup>29,30</sup>. La acción del tratamiento puede ser antirresortiva u osteoformadora. Los fármacos antirresortivos más utilizados son los bisfosfonatos orales y denosumab. Teriparatida es el tratamiento de elección cuando se debe iniciar un tratamiento osteoformador<sup>31</sup>.

Hasta donde sabemos, no se han publicado ensayos controlados y aleatorizados con bisfosfonatos en pacientes con OP asociada a AR, con fractura como objetivo primario, pero sí se han incluido pacientes con AR y OP inducida por GC<sup>32</sup>. En estos pacientes, los bisfosfonatos previenen la pérdida de masa ósea en columna lumbar y cuello femoral, reducen el riesgo de fractura vertebral después de 24 meses de tratamiento, pero no tienen efecto en la prevención de fracturas no vertebrales<sup>33</sup>.

Aunque los bisfosfonatos constituyen el tratamiento de primera línea de la OP, denosumab ha demostrado su eficacia antirresortiva en pacientes con OP primaria y secundaria<sup>34</sup>. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical<sup>34</sup>. En un ensayo aleatorizado y controlado, el tratamiento con denosumab y con suplementos de calcio y vitamina D, incrementó significativamente la DMO de columna lumbar y de cadera total a los 6 y 12 meses, reduciendo el riesgo de fractura y disminuyendo además la progresión radiológica de la artritis en pacientes con AR tratados con metotrexato<sup>33</sup>.

Teriparatida actúa como droga anabólica incrementando la formación ósea, estimulando la osteoblastogénesis y disminuyendo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos<sup>32</sup>. En la práctica clínica se ha observado que el tratamiento con teriparatida refleja un aumento significativo de la DMO y una disminución de fracturas vertebrales en pacientes con AR y tratamiento con GC<sup>35</sup>. Estos resultados fueron refrendados por los mismos autores en un análisis integrado de cuatro estudios observacionales en condiciones de práctica clínica, en el que,

además, se observó reducción de fracturas no vertebrales. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela, ya que se trata de estudios no controlados<sup>36</sup>.

### EFFECTO DE LAS TERAPIAS INHIBIDORES DE IL-6 EN LA PÉRDIDA ÓSEA EN LA AR

Como ya hemos mencionado, uno de los efectos deletéreos inducidos por la inflamación crónica de la AR es la pérdida de masa ósea producida por el desequilibrio en el remodelado óseo a favor de la resorción<sup>8</sup>. Asimismo, el uso de GC en pacientes con AR durante más de tres meses aumenta la pérdida de masa ósea, especialmente trabecular, aumentando el riesgo de fractura vertebral y de cadera<sup>37</sup>. Otro estudio más reciente concluyó que la incidencia de fracturas en pacientes que reciben tratamiento con GC es aún mayor de lo que se conoce, especialmente al comienzo del tratamiento. Así, en pacientes con tratamiento de inicio, se detectó una incidencia anual de fractura vertebral del 5,2%, que disminuyó al 3,2% en pacientes con tratamiento prolongado<sup>38</sup>.

El tratamiento de la AR con antagonistas de la IL-6 es eficaz en el control de la actividad inflamatoria, ya que esta citoquina no solo causa inflamación local, sino que también ocasiona daño en las estructuras óseas debido a su capacidad de estimular la expresión del RANKL y la osteoclastogénesis<sup>3</sup>. Sarilumab y tocilizumab son dos fármacos biológicos aprobados en España para el tratamiento de la AR. El mecanismo de acción de ambos agentes es el bloqueo del receptor de IL-6.

El efecto de tocilizumab y sarilumab sobre los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tanto de formación como de resorción, se ha analizado en algunos ensayos clínicos. En el estudio MONARCH, la monoterapia con sarilumab comparada con adalimumab, consiguió una reducción significativamente mayor del biomarcador de resorción ósea RANKL, y un mayor incremento en los marcadores de formación ósea propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1 (P1NP) y osteocalcina<sup>39</sup>. En este y otros ensayos, se ha demostrado que la disminución de los niveles de RANKL y del cociente RANKL/OPG se inicia en fases precoces del tratamiento (semana 2 tras el inicio del tratamiento con sarilumab), y que se mantiene e incluso progresa durante las 24 semanas de los estudios<sup>39-41</sup>.

El tratamiento con tocilizumab durante un año no ha demostrado conseguir cambios significativos en la DMO en pacientes con valores basales normales, pero sí en aquellos con osteopenia<sup>42</sup>. A los dos años de tratamiento, tocilizumab ha demostrado incrementar de forma significativa la DMO en cuello femoral en los pacientes con anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA) positivos<sup>43</sup>. Respecto a los biomarcadores de remodelado óseo, tocilizumab aumenta significativamente la formación ósea consiguiendo una reducción del 25% en el cociente telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX-I)/osteocalcina tras 16 semanas de tratamiento<sup>44</sup>, una pequeña disminución (<15%) en los biomarcadores de resorción CTX-I y C-terminal *crosslinking telopeptide of type I collagen generated by matrix metalloproteinases* (ICTP)<sup>45</sup> a las 24 semanas, y un aumento significativo de los niveles de osteocalcina en el 100% de los pacientes al final de las 52 semanas de tratamiento<sup>46</sup>.

Todos estos datos en su conjunto sugieren que el bloqueo específico de la IL-6 podría producir un efecto directo anti-osteoporótico que se sumaría a los efectos beneficiosos indirectos, como el control clínico de la actividad de la enfermedad o la reducción o incluso anu-

lación de la carga de inflamación sistémica. Los agentes anti-TNF también han mostrado cierta eficacia en la disminución de la pérdida ósea sistémica de la AR<sup>8,27</sup>.

### OSTEOPOROSIS SECUNDARIA A ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y OTRAS EIC

El 25% de los pacientes con EA presentan OP y mayor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Aunque la pérdida ósea es multifactorial, el efecto de las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6) sobre la activación osteoclástica parece ser uno de los factores principales. En fases avanzadas de la enfermedad influyen también factores mecánicos por inmovilidad y la rigidez de la columna vertebral, en la reducción de la DMO y en las fracturas.

La valoración de la DMO en la EA en columna mediante DXA tradicional es más difícil de llevar a cabo debido a la aparición de osificaciones/sindesmofitos, sobre todo en fases tardías de la enfermedad, que pueden sobreestimar la evaluación del contenido mineral cálcico del sujeto, aunque se ha detectado pérdida ósea en otras regiones anatómicas como cadera incluso en las fases iniciales de la enfermedad<sup>47</sup>. También en columna se ha detectado disminución de masa ósea con otras técnicas complementarias a la DXA, como la evaluación con DXA utilizando la proyección lateral, menos sensible a artefactos<sup>48</sup>, o mediante la aplicación del *trabecular bone score* (TBS)<sup>49</sup>, que permite visualizar la micro-textura ósea del cuerpo vertebral evitando la adición de calcio que supone la presencia de sindesmofitos u otras osificaciones yuxta-vertebrales, y que es un buen predictor de fractura vertebral clínica y de fractura osteoporótica mayor en pacientes con EA, con independencia de la FRAX<sup>49</sup>.

En estos pacientes el tratamiento con inhibidores de TNF- $\alpha$ , el tratamiento biológico más utilizado, además de disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad, mejora la cuantificación de los biomarcadores del remodelado e incrementa la DMO<sup>50</sup>, aunque todavía no queda claro que reduzcan la incidencia de nuevas fracturas<sup>51</sup>.

La prevalencia de OP y riesgo de fracturas en pacientes con psoriasis y APs es un tema muy debatido y aun no claro en el momento actual. Tradicionalmente existe mayor prevalencia de OP en pacientes con psoriasis y APs, cuando se les compara con población control<sup>52,53</sup>. En cuanto a las fracturas, en un estudio de base poblacional llevado a cabo por Ogdie y cols. parece que los pacientes con psoriasis y APs tendrían mayor riesgo de fracturas, con una *hazard ratio* (HR) ajustada de 1,26 (1,06-1,27) en pacientes con APs, mientras que los pacientes con psoriasis severa o grave tendrían un mayor riesgo de cualquier tipo de fractura OP así como de fracturas vertebrales: HR ajustadas de 1,26 (1,15-1,39) y 2,23 (1,54-3,22), respectivamente<sup>54</sup>.

Sin embargo, otros autores no parecen encontrar que los pacientes con APs tengan una mayor prevalencia de OP que la población general, aunque sí la tendrían los pacientes con afectación poliarticular más severa y peor grado funcional<sup>55,56</sup>.

Finalmente, los pacientes con LES, prototipo de enfermedad autoinmune sistémica crónica, tienen también una mayor incidencia de OP y fracturas que la población general, debido a la confluencia de varios factores como: tratamiento prolongado con GC, uso de anticoagulantes e inmunosupresores, periodos de amenorrea transitoria que padecen muchas pacientes con LES en los brotes, la deficiencia de vitamina D<sup>57</sup> y la baja actividad física, además de la actividad inflamatoria de la enfermedad causada por varias citoquinas y mediadores proinflamatorios<sup>58</sup>.

## CONCLUSIONES

Las EAIC cursan con frecuencia con OP asociada, aunque con diferente prevalencia y severidad según el tipo de enfermedad de base. Las EAIC incluyen la AR, EA y APs. La AR es la enfermedad prototípica que cursa con inflamación crónica y OP y, por ello, la única incluida en diferentes escalas de valoración de riesgo de fracturas como la escala FRAX®. De hecho, la AR es una enfermedad incapacitante, que se asocia frecuentemente con OP localizada y generalizada, en aproximadamente un tercio de los pacientes. La incidencia de OP en pacientes con AR depende de múltiples factores como la severidad de la enfermedad, edad, utilización prolongada de corticoides, sarcopenia y periodos de inmovilización prolongada. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria crucial que desempeña un papel relevante en la patogenia de la inflamación articular y de la OP asociada a la AR. El tratamiento con agentes neutralizantes de la IL-6 mejora tanto el cuadro articular y sistémico, como la OP asociada.

La EA y la APs son también enfermedades inflamatorias crónicas que se asocian en menor medida con OP, al menos en sus primeras fases, y donde los mecanismos moleculares implicados son menos conocidos. El uso de fármacos anti-TNF en estos pacientes ha demostrado incrementar la DMO y mejorar los biomarcadores de remodelado óseo, aunque su efecto sobre las fracturas es más dudoso, siendo necesarios estudios clínicos longitudinales que corroboren estos hallazgos incipientes.

En todos los pacientes con diagnóstico de EIAC, especialmente en la AR, se debe evaluar la DMO y el riesgo de fracturas de forma precoz con el fin de comenzar con un tratamiento preventivo al menos con suplementos de calcio y vitamina D y/o administrar un tratamiento anti-osteoporótico de fondo, sobre todo en los casos con mayor riesgo de fractura, para intentar prevenir esta temida complicación.

**Agradecimientos: A los pacientes con enfermedades crónicas por todo lo que nos transmiten y enseñan día a día.**



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

## Bibliografía

- Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of bone loss in inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2019;10:679.
- Straub RH, Cutolo M, Pacifici R. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases – a theory of inflammation-related osteopenia. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):220-8.
- Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiol Rev.* 2017; 97:1295-349.
- Goldring SR, Gravallese EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res.* 2000;2(1):33-7.
- Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, González-Álvaro I, Castañeda S. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: dangerous liaisons. *Front Med.* 2020;7:601618.
- Takayanagi H. Osteoimmunology-Bidirectional dialogue and inevitable union of the fields of bone and immunity. *Proc Jpn Acad.* 2020; Ser. B96(4): 159-69.
- De Rooy DP, Kälvesten J, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Loss of metacarpal bone density predicts RA development in recent-onset arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1037-41.
- Zerbini CAF, Clark P, Méndez-Sánchez L, Pereira RMR, Messina OD, Uña CR, et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017;28:429-46.
- Forsblad-d'Elia H, Carlsten H. Bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry is strongly decreased and associated with joint destruction in long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:242.
- Wevers-de Boer KV, Heimans L, Visser K, Kälvesten J, Goekoop RJ, van Oosterhout M, et al. Four-month metacarpal bone mineral density loss predicts radiological joint damage progression after 1 year in patients with early rheumatoid arthritis: exploratory analyses from the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):341-6.
- Llorente I, Merino L, Ortiz AM, Escolano E, González-Ortega S, García-Vicuña R, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2017;37(5):799-806.
- Walsh MC, Takegahara N, Kim H, Choi Y. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(3):146-56.
- Arboleya L, Castañeda S. Osteoimmunología: el estudio de la relación entre el sistema inmune y el tejido óseo. *Reumatol Clin.* 2013;9(5):303-15.
- Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:242-58.
- Fiter Aresté J. Factores locales reguladores del metabolismo óseo. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L, eds. *Manual de Enfermedades Óseas.* Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 27-33.
- Pacifici R. Role of T cells in the modulation of PTH action: physiological and clinical significance. *Endocrine.* 2013; 44(3):576-82.
- Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;5:684-9.
- Guañabens N, Olmos JM, Hernández JL, Cerdà D, Hidalgo Calleja C, Martínez López JA, et al; OsteoResSer Working Group of the Spanish Society of Rheumatology. Vertebral fractures are increased in rheumatoid arthritis despite recent therapeutic advances: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2021 Jan 18. Online ahead of print.
- Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: a comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7:473-516.
- Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic

- inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009;8(7):538-42.
21. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(5):247-56.
  22. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21:1287-93.
  23. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15-24.
  24. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335-45.
  25. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):177-89, x.
  26. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int*. 2019;30(6):1145-56.
  27. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-51.
  28. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arbolea Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2019;15(4):188-210.
  29. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline of the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521-37.
  30. Lee TH, Song YJ, Kim H, Sung YK, Cho SK. Intervention thresholds for treatment in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis: systematic review of guidelines. *J Bone Miner Res*. 2020;27(4):247-59.
  31. Lespessailles E, Chapurlat R. High fracture risk patients with glucocorticoid-induced osteoporosis should get an anabolic treatment first. *Osteoporos Int*. 2020;31(10):1829-34.
  32. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide. *Drugs Aging*. 2019;36:1061-72.
  33. Allen CS, Yeung JHS, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10:CD001347.
  34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Denosumab. (Prolia). [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10618003/FT\\_10618003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10618003/FT_10618003.pdf).
  35. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone*. 2018;116:58-66.
  36. Silverman S, Langdahl BL, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Reduction of hip and other fractures in patients receiving teriparatide in real-world clinical practice: Integrated analysis of four prospective observational studies. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:193-200.
  37. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15(4):323-8.
  38. Amiche MA, Albaun JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016;27:1709-18.
  39. Gabay C, Burmester GR, Strand V, Msihid J, Zilberstein M, Kimura T, et al. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:70.
  40. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, van Adelsberg J, Graham NMH, Hamilton JD. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:225.
  41. Gabay C, Msihid J, Zilberstein M, Paccard C, Lin Y, Graham NMH, et al. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET Study. *RMD Open*. 2018;4:e000607.
  42. Kume K, Amano K, Yamada S, Kanazawa T, Ohta H, Hatta K. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;53:900-3.
  43. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Liao TL, Chen JP, Chao WC, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12:e0188454.
  44. Karsdal MA, Schett G, Emery P, Harari O, Byrjalsen I, Kenwright A, et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:131-9.
  45. Garner P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43.
  46. Bay-Jensen AC, Platt A, Byrjalsen I, Vergnaud P, Christiansen C, Karsdal MA. Effect of tocilizumab combined with methotrexate on circulating biomarkers of synovium, cartilage, and bone in the LITHE study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:470-8.
  47. Cai PL, Yan YY, Wei W, Chen XS, Zhao J, Zhang ZK, et al. The bone mineral density of hip joint was reduced in the initial stage of ankylosing spondylitis? *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19132.
  48. Fitzgerald G, Anachebe T, McCarroll K, O'Shea F. Measuring bone density in axial spondyloarthritis: Time to turn things on their side? *Int J Rheum Dis*. 2020;23(3):358-66.
  49. Richards C, Hans D, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS) predicts fracture in ankylosing spondylitis: The Manitoba BMD Registry. *J Clin Densitom*. 2020;23(4):543-8.
  50. Gulyás K, Horváth Á, Végh E, Pusztai A, Szentpétery Á, Pethő Z, et al. Effects of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):167-75.
  51. Beek KJ, Rusman T, van der Weijden MAC, Lems WF, van Denderen JC, Konsta M, et al. Long-term treatment with TNF-alpha inhibitors improves bone mineral density but not vertebral fracture progression in ankylosing spondylitis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):1041-8.
  52. Moltó A, Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):390-400.
  53. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000 Res*. 2019;8: F1000 Faculty Rev-1665.
  54. Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, et al. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):882-5.
  55. Gulati AM, Michelsen B, Diamantopoulos A, Grandaunet B, Salvesen Ø, Kavanaugh A, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: a cross-sectional study of an outpatient clinic population. *RMD Open*. 2018;4(1): e000631.
  56. Kwok TSH, Sutton M, Yang Ye J, Pereira D, Chandran V, Gladman DD. Prevalence and factors associated with osteoporosis and bone mineral density testing in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Dec 16. Online ahead of print.
  57. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martínez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):920-3.
  58. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Alesandri E, Patané M, Gotelli E, et al. Trabecular bone score and bone quality in systemic lupus erythematosus patients. *Front Med (Lausanne)*. 2020;30;7:574842.

# Caso inusual de proliferación ósea: lesión de Nora

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100007>

**Moreno-Ballesteros A, García-Gómez FJ, De la Riva-Pérez PA, Calvo-Morón MC**

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 26/01/2021 - Fecha de aceptación: 27/02/2021

Presentamos el caso de un varón de 43 años con dolor e impotencia funcional de muñeca izquierda de un año de evolución, evidenciándose en la exploración una tumora- ción indurada y adherida a planos profundos en dicha localización. Tras hallazgos en la tomografía axial com- putarizada (TAC) de imágenes compatibles con osteo- condroma *versus* condrosarcoma periférico (Figura 1), se solicitó estudio gammagráfico óseo.

El estudio gammagráfico óseo en tres fases de miem- bros superiores e imagen tardía de cuerpo completo (Fi- gura 2), evidenció la llegada precoz del trazador con aumento del *pool* vascular de leve-moderada intensidad en porción distal de radio izquierdo (flecha), que persistió con mayor intensidad en las imágenes tardías. En el resto del esqueleto no se observaron otros hallazgos pa- tológicos. Dichos hallazgos revelaron un aumento de la

vascularización y de la actividad osteoblástica en ex- tremo distal de radio izquierdo.

Se decidió realizar biopsia, con resultado anatomopa- tológico de proliferación osteocondromatosa compatible con una lesión de Nora, confirmándose dicho diagnóstico tras la resección quirúrgica.

La lesión de Nora se presenta predominantemente en la segunda o tercera década de vida<sup>1,2</sup>, sin diferencias de género<sup>3</sup>, afectando principalmente a las extremidades. De etiología incierta<sup>4,5</sup>, consiste en una lesión excrecente y exofítica que se origina en la cortical ósea, formada por tejido óseo, cartilaginoso y fibroso, con atipias nucleares<sup>6,7</sup>. La gammagrafía ósea permite conocer las caracte- rísticas metabólicas de esta lesión. Dado su carácter agresivo, debe realizarse un diagnóstico diferencial con lesiones malignas como el osteosarcoma<sup>8</sup>.

**Figura 1. Reconstrucción en 3D de la TAC de muñeca izquierda**

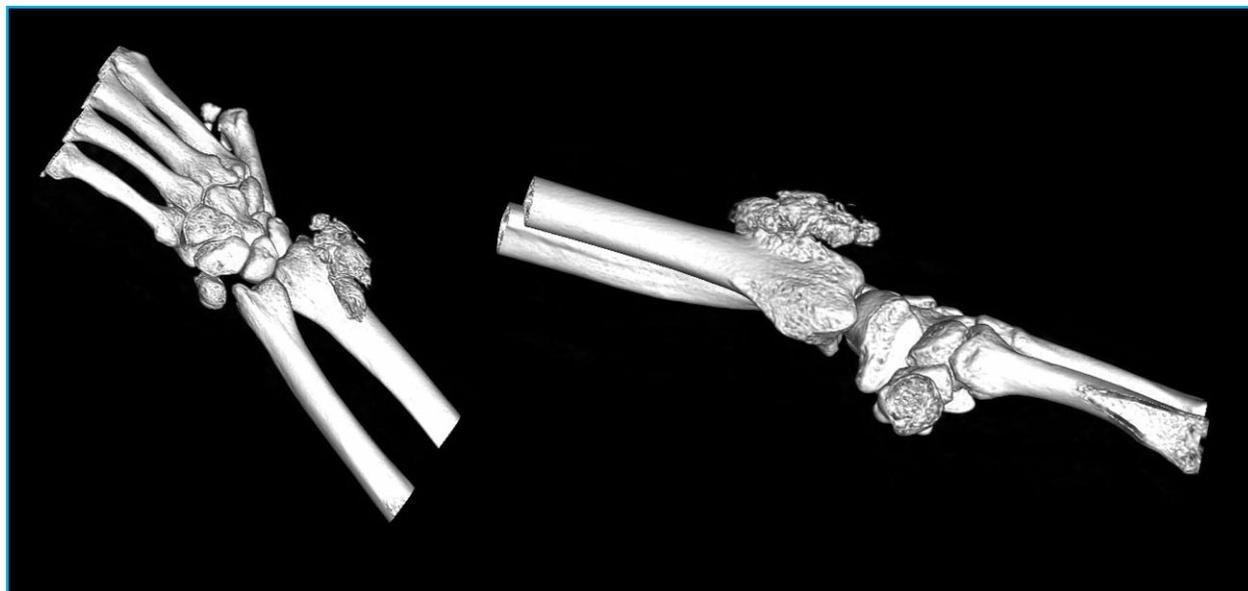
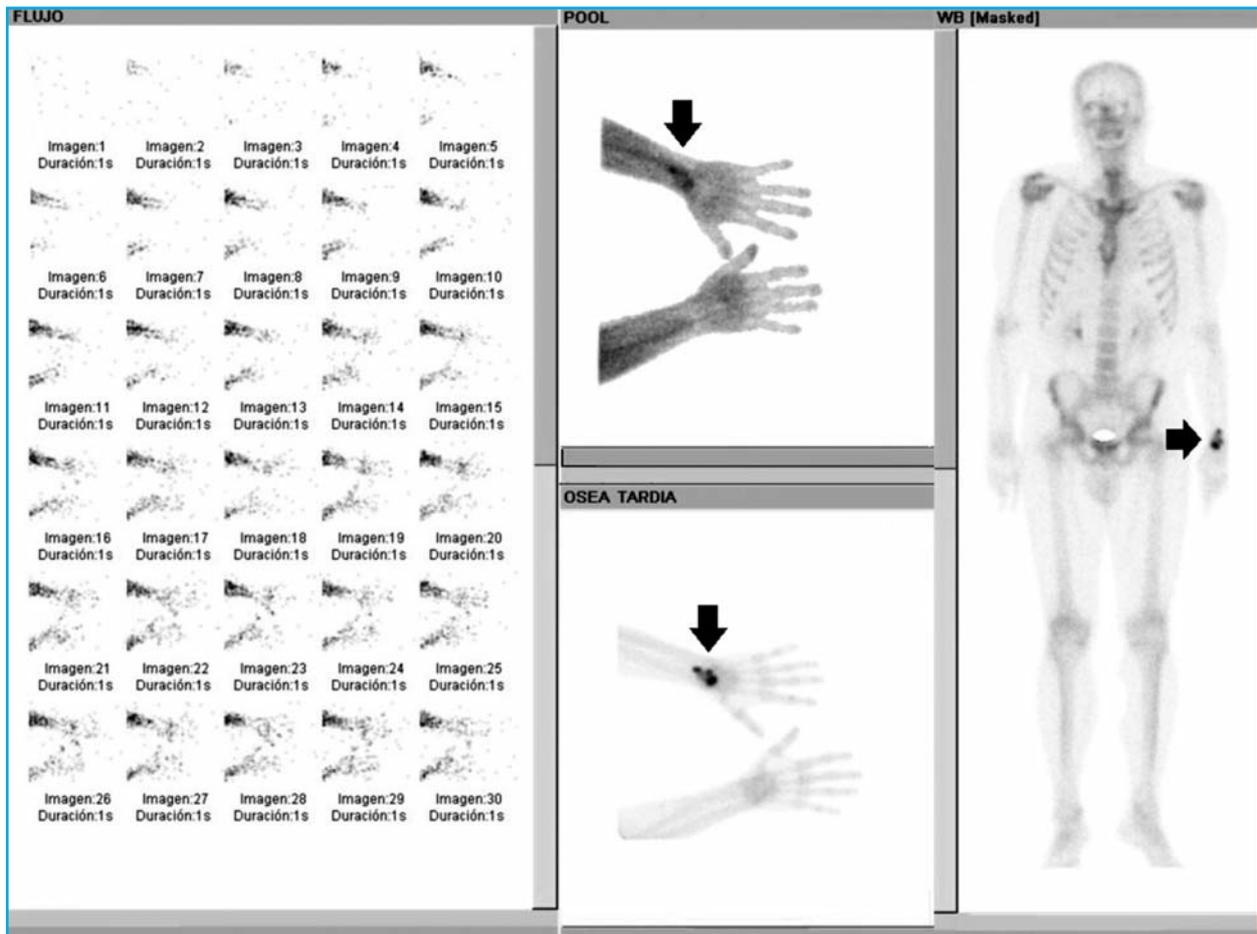


Figura 2. Gammagrafía ósea de tres fases de miembros superiores y tardía de cuerpo completo con Tc99m-difosfonatos



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

## Bibliografía

1. Nora FE, Dahlin DC, Beabout JW. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferations of the hands and feet. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:245-50.
2. Meneses MF, Unni KK, Swee RG. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone (Nora's lesion). *Am J Surg Pathol.* 1993;17:691-7.
3. Mahajan S, Chandra R, Mohan Lal Y. "Nora lesion" - Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation. *J Clin Orthop Trauma.* 2012;3:119-21.
4. Matsui Y, Funakoshi T, Kobayashi H, Mitsuhashi T, Kamishima T, Iwasaki N. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora's lesion) affecting the distal end of the ulna: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:130.
5. Joseph J, Ritchie D, MacDuff E, Mahendra A. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation. A locally aggressive benign tumor. *Clin Orthop Relat Res.* 2011. 469:2019-2027.
6. Gruber G, Giessauf C, Leithner A, Zacherl M, Clar H, Bodo K, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation (Nora lesion): a report of 3 cases and a review of the literature. *Can J Surg.* 2008;51:486-9.
7. Cobo CE, Navarro R, Aracil EI, Velasco JA. Enfermedad de Nora: una entidad clínica infrecuente. *Rev Pie Tobillo.* 2018;32(1):43-6.
8. Berber O, Dawson-Bowling S, Jalgaonkar A, Miles J, Pollock RC, Skinner JA, et al. Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation of bone. Clinical management of a series of 22 cases. *J Bone Joint Surg.* 2011;93-B:1118-21.

# Perfil asistencial del paciente con osteoporosis tributario de visita de telemedicina en la era post-COVID-19

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100008>

Cancio JM<sup>1</sup>, Capdevila-Reniu A<sup>2</sup>, Casanova T<sup>3</sup>, Cuadra L<sup>4</sup>, Ivanov A<sup>5</sup>, Llopis A<sup>6</sup>, Santiago JM<sup>7</sup>, Sopena E<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Centro Sociosanitario El Carme. Servicios Asistenciales de Badalona. Badalona. Barcelona (España)

<sup>2</sup> Hospital Clínico. Barcelona (España)

<sup>3</sup> Hospital Moisès Broggi. Sant Joan Despí. Barcelona (España)

<sup>4</sup> Hospital de Terrassa. Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona (España)

<sup>5</sup> Hospital Sant Antoni Abad. Consorci Sanitari Alt Penedés Garraf. Vilanova i la Geltrú. Barcelona (España)

<sup>6</sup> Hospital Sant Jaume. Consorci Sanitari del Maresme. Mataró. Barcelona (España)

<sup>7</sup> Hospital Sociosanitario de l'Hospitalet. Barcelona (España)

<sup>8</sup> Hospital Sociosanitario Francolí. Tarragona (España)

Fecha de recepción: 15/11/2020 - Fecha de aceptación: 11/01/2021

## Resumen

**Objetivo:** Definir el perfil del paciente con osteoporosis candidato y no candidato a la asistencia en la teleconsulta de osteoporosis, en la era post-COVID-19. Propuesta de un protocolo de manejo para su seguimiento ambulatorio.

**Métodos:** Hemos realizado una revisión bibliográfica mediante una búsqueda sistemática en las bases de datos de Pubmed.gov de la evidencia disponible de artículos en inglés y español con fecha de inclusión hasta octubre del 2020 siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Base de datos cuyo objetivo es la localización y recuperación de información relevante para esta revisión de forma actualizada.

**Resultados:** El perfil del paciente candidato a teleconsulta sería aquel paciente con historia de osteoporosis, que conoce su enfermedad, con tratamiento y que precisa de seguimiento. La COVID-19 se ha dado en un contexto en el que las principales causas de mortalidad son las enfermedades crónicas y la necesidad de protegerse frente a la transmisión.

**Conclusiones:** Proponemos un consenso del manejo de dicho paciente, con apartados diferenciados para las distintas etapas del proceso asistencial telemático, que ayude a la toma de decisiones clínicas y que sirva de ayuda en el proceso de seguimiento y adherencia terapéutica, y, por tanto, en la optimización de recursos asistenciales.

**Palabras clave:** osteoporosis, telemedicina, COVID-19, cuidado ambulatorio.

## INTRODUCCIÓN

Las fracturas osteoporóticas representan un problema de salud pública creciente a nivel mundial que, en la actualidad, no cuentan con los procedimientos adecuados de prevención, diagnóstico, valoración, intervención y seguimiento adecuado de los pacientes.

Las nuevas tecnologías han proporcionado nuevas herramientas de comunicación y han provocado un cambio en nuestra mentalidad, con la posibilidad de realizar, de forma virtual, acciones o trámites de nuestra vida cotidiana que hasta ahora necesitaban de nuestra presencia física, ya fuera por motivos técnicos, culturales o sociales<sup>1</sup>.

La pandemia de COVID-19, producida por el virus SARS-COV-2, ha provocado una emergencia mundial de salud pública con una evolución rápida y trágicas con-

secuencias. La lucha contra esta enfermedad está obligando a modificar las formas de atención, lo que incluye transformar algunas consultas presenciales en no presenciales<sup>2</sup>.

La telemedicina, en sus diferentes formas, se ha utilizado previamente a la pandemia de la COVID-19 de forma excepcional. Uno de los primeros usos fue la práctica de la teleenfermería que surgió en el Reino Unido y Canadá desde la Atención Primaria.

Durante el periodo de alarma y la crisis asistencial provocada por la pandemia, iniciada en marzo de 2020, nos hemos visto obligados a realizar las consultas de forma telemática. La osteoporosis, como enfermedad crónica, supone un reto asistencial en esta nueva situación en nuestras consultas, que deberíamos aprovechar para valorar sus beneficios y poder vencer sus barreras.



**Correspondencia:** José Manuel Cancio (canciotrujillojosemanuel1@gmail.com)

Por ello, la definición de un perfil clínico del paciente y la creación de un circuito asistencial son absolutamente necesarias para asegurar la correcta atención de estos pacientes. Sin embargo, hoy en día, la información disponible sobre los posibles beneficios o la seguridad de este tipo de atención telemática es muy limitada<sup>3</sup>.

El objetivo de nuestra propuesta es elaborar un protocolo del manejo del paciente en seguimiento telemático, donde es fundamental promover una actuación coordinada entre los diferentes niveles asistenciales, Atención Primaria, Sociosanitaria y Hospitalaria, con la participación de médicos de las diversas especialidades implicadas, así como de Enfermería y Farmacia Comunitaria, que faciliten la detección, la valoración y el tratamiento, asegurando una buena adherencia.

### PERFIL DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS QUE ACUDE A LAS CONSULTAS EXTERNAS DE DIVERSAS ESPECIALIDADES MÉDICAS

El perfil del paciente con osteoporosis es diverso y en su atención convergen diversas especialidades que desarrollan su actividad en todos los niveles asistenciales (reumatólogos, internistas, médicos de familia, ginecólogos, traumatólogos, geriatras, rehabilitadores), diferentes especialidades para un mismo paciente con osteoporosis. Lo que varía es el motivo de consulta, el momento vital y la ubicación del paciente.

Las sociedades médicas han recogido las características de los pacientes con osteoporosis, lo que permite establecer el perfil característico en cada especialidad.

El estudio RETOSS (Reumatología y Osteoporosis), promovido por la Sociedad Española de Reumatología (SER), analizó el perfil de las pacientes con osteoporosis postmenopáusica en la consulta de Reumatología. Se trató de pacientes con baja ingesta de calcio, antecedentes familiares de fractura, historia previa de fracturas, niveles de calcidiol insuficientes y con edad mayor de 70 años, además de una elevada incidencia de dolor de espalda. La mayoría fueron remitidas desde Atención Primaria (63%), Ginecología (13,8%) o Traumatología (10%)<sup>4</sup>.

El registro OSTEOMED (Osteoporosis en Medicina Interna), promovido por el Grupo de Trabajo de Osteoporosis (GTO) y bajo el amparo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), mostró que los principales motivos de consulta en los servicios de Medicina Interna fueron fracturas vertebrales confirmadas (17,2%), fracturas no vertebrales (9,1%), dorsalgia o cifosis (9,8%), dolores musculoesqueléticos (11,4%), y sospecha de osteoporosis secundaria (7,2%). En global, se trató de un perfil de paciente sedentario (36%), con baja exposición solar (23%). Se recomendaba hacer una búsqueda activa de los pacientes que reciben corticoides, y en ello las consultas de Medicina Interna y Atención Primaria tienen un papel importante. Los pacientes fueron derivados desde Atención Primaria, de otros servicios hospitalarios y de otras consultas del propio servicio de Medicina Interna<sup>5</sup>.

Desde la perspectiva de la Geriátrica, el Registro Nacional de Fracturas de Cadera (RNFC) recoge los pacientes con fractura de cadera mayores de 75 años ingresados en el año 2017 en 54 hospitales de España. Es el estudio prospectivo español de paciente con edad media más elevada, principalmente mujeres, y con alto porcentaje de deterioro cognitivo previo, en su mayoría sin tratamiento previo para la osteoporosis. Se evidencian diferencias entre comunidades autónomas, como el

acceso a unidades de Rehabilitación Funcional, la probabilidad del retorno al domicilio previo o la prevención secundaria de fracturas<sup>6</sup>.

En un intento de unificar criterios de diagnóstico, tratamiento y derivación a los diferentes especialistas que convergen en torno al paciente con osteoporosis, las sociedades científicas de especialidades implicadas en el tratamiento de la osteoporosis presentaron en 2017 un documento de consenso, estableciendo tres perfiles bien diferenciados con osteoporosis postmenopáusica (OPM)<sup>7</sup> (Figura 1).

#### A. Paciente con osteoporosis sin fractura

El consenso coincide que en el paciente sin riesgo de fractura el seguimiento se debería realizar por Atención Primaria o Reumatología. En caso de alto riesgo de fractura, se priorizaría el seguimiento por Reumatología.

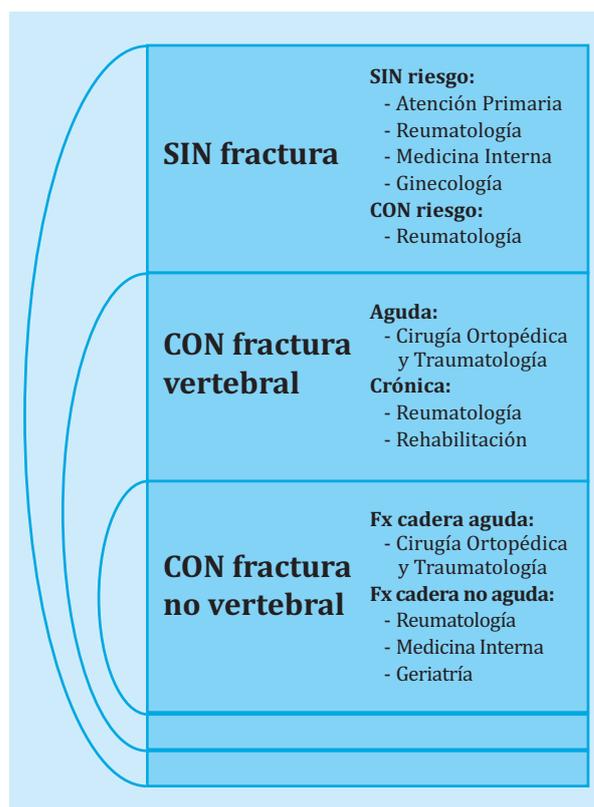
Los pacientes con menopausia precoz quirúrgica o sintomática, son tributarias de atención por Ginecología. En caso de enfermedad tiroidea asociada, sería atendida por Endocrinología.

Aquellos pacientes con osteoporosis donde se objetiva una pérdida importante de densidad mineral ósea, a pesar de un correcto tratamiento farmacológico, precisarían de atención por Reumatología.

En todos los pacientes cuya condición osteomuscular condicione además dolor o pérdida funcional, sería recomendable una valoración y posterior seguimiento por Rehabilitación.

Como exploraciones complementarias se recomienda la densitometría ósea (Absorciometría radiológica dual -DXA-) y radiografía de columna lumbar cada 2 años. La consulta también ha de servir para subrayar la adherencia al tratamiento.

**Figura 1. Circuitos de atención médica de la paciente diagnosticada de osteoporosis postmenopáusica (OPM) en función de su perfil. Adaptado de Blanch *et al.*<sup>7</sup>**



**Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la consulta telemática<sup>15,16</sup>**

Ventajas	Inconvenientes
Se consiguen resultados similares a los obtenidos en la visita presencial	Exige una serie de habilidades tecnológicas
Aporta una gestión más eficiente para el profesional	No todos los hogares cuentan con estructura, tecnología y destrezas necesarias para llevar a cabo estas consultas
Ahorra tiempo al paciente, ya que evita el desplazamiento y tiempo de espera	Personas mayores con limitaciones sensoriales (visuales, auditivas), deterioro cognitivo
Puede ser útil para resolver problemas y para solucionar dudas de medicación, tareas administrativas, seguimiento de pacientes crónicos	Dificulta la correcta identificación del paciente
Contribuye a disminuir las visitas presenciales y facilitar un mayor tiempo por persona para la atención asistencial	Pérdida de la comunicación no verbal

### B. Paciente con osteoporosis con fractura vertebral

En la fractura vertebral aguda, especialmente con afectación del muro posterior, es el Servicio de Traumatología el que debe valorar la opción quirúrgica, que se debe acompañar de una valoración médica por Reumatología, Medicina Interna o Geriátrica según edad y comorbilidades<sup>5</sup>.

Se destaca la importancia de disponer de una FLS (*Fracture Liaison Service*), o de una Unidad de Metabolismo Óseo, como dispositivo que debería asumir la responsabilidad de dichas fracturas<sup>8</sup>.

A nivel de seguimiento pasado el momento agudo, se recomienda seguimiento por Reumatología y Rehabilitación, o Geriátrica en caso de edad avanzada o déficit funcional o cognitivo.

A nivel de seguimiento ambulatorio se recomienda seguimiento por Atención Primaria, siempre que existan profesionales formados específicamente.

### C. Paciente con osteoporosis con fractura no vertebral

Dichas fracturas corresponden principalmente a fractura de cadera y radio distal. La atención de la fase aguda corresponde a Traumatología, pero la atención por equipos interdisciplinares integrados en una FLS o unidad ortogeriátrica han demostrado mejorías tanto en complicaciones y mortalidad, como mejoría funcional al alta. También mejoran la coordinación con Atención Primaria y la prevención secundaria de nuevas fracturas<sup>10</sup>.

En resumen, independientemente de la especialidad referente, se recomienda:

- Atención a la fractura por unidades multidisciplinarias. A destacar el papel de las FLS.
- Coordinación entre niveles asistenciales, en especial destacar el papel de la Atención Primaria en la prevención secundaria.
- Establecer medidas de evaluación y seguimiento estandarizadas (riesgo de fractura, dolor, capacidad funcional, calidad de vida)

### IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 PARA LAS CONSULTAS EXTERNAS DE OSTEOPOROSIS

Durante el periodo de la reciente crisis sanitaria, la telemedicina ha sido la principal herramienta de contacto de los pacientes con los centros hospitalarios y con los ambulatorios. Hasta entonces su uso era más bien esporádico<sup>11</sup>.

Uno de los entornos hospitalarios con mayor afectación han sido las consultas externas, tanto por la limitación de las visitas presenciales de pacientes como por la disponibilidad de los facultativos debido a la alta sobrecarga asistencial en las salas hospitalarias. Por otro lado, el paciente ha disminuido, limitado o reducido la asistencia a las consultas presenciales por el propio miedo a contagiarse, pudiendo conllevar a pérdidas en el seguimiento, anulación de pruebas diagnósticas o retraso en la solicitud de primeras visitas por especialistas<sup>12,13</sup>.

Según datos del Servicio Catalán de Salud, en los hospitales catalanes durante el segundo trimestre del 2020, las primeras visitas de cualquier especialidad disminuyeron un 50% respecto al mismo trimestre del año precedente sin recuperarse en el tercer trimestre (70% de las realizadas en 2019), siendo la mayor parte por telemedicina. Antes de la crisis sanitaria en los centros de Atención Primaria se atendían diariamente 13.500 visitas presenciales, 14.500 telefónicas y unas 1.000 consultas telemáticas; ahora las visitas presenciales son unas 18.000 diarias, las telefónicas unas 86.000 y las consultas telemáticas unas 17.000<sup>14</sup>.

### TELEMEDICINA EN ÉPOCA COVID-19

Las herramientas digitales ofrecen importantes oportunidades para remodelar los sistemas sanitarios actuales, y no son incompatibles con la visita presencial a lo largo de la relación médico-paciente. Habrá momentos en los que la consulta presencial tenga más sentido (primeras visitas) y en otros momentos será más conveniente el uso de telemedicina (seguimiento).

Hay diferentes formatos de consulta telemática:

- Telefónica. A través de llamada telefónica del médico al paciente.
- Videollamada. Consiste en llamar al paciente mediante un dispositivo que permite que paciente y médico se vean el uno al otro, lo que facilita tanto la identificación como la comunicación no verbal.
- Consulta electrónica o e-consulta. Contacto telemático entre profesionales y con el paciente que permitiría resolución dudas.

La consulta telemática tiene ventajas e inconvenientes (Tabla 1)<sup>15,16</sup>. El Servicio Catalán de Salud ha publicado un documento en el que se valora que la atención telemática puede ser de mayor utilidad en las visitas de seguimiento de pacientes crónicos estables que conocen bien su enfermedad y que no precise de exploración física<sup>17</sup>.

**Tabla 2. Criterios de inclusión**

- Diagnóstico confirmado de osteoporosis (densitometría ósea vs. fractura por fragilidad previa)
- No problemas auditivos, cognitivos, o impedimentos visuales
- Presentar conocimientos mínimos de salud
- No comorbilidades que impidan el desarrollo de la teleasistencia
- La aceptación de la tecnología sanitaria por parte de paciente
- Acceso suficiente a Internet vs. cobertura telefónica
- No coste económico para el paciente

Existe evidencia científica de la utilización de la telemedicina en el ámbito de la osteoporosis<sup>18</sup>. Algunas experiencias de la utilización de telemedicina se han llevado a cabo en países con grandes distancias entre poblaciones como Australia y Canadá, en los que la geografía y la distribución de los trabajadores sanitarios requieren un enfoque a distancia para la atención ambulatoria de los problemas de salud de la población<sup>19</sup>. Un estudio reciente de un programa canadiense de telemedicina aplicada a la osteoporosis determinó que los pacientes participantes percibían una serie de beneficios como una atención de alta calidad, valoraban la experiencia y la credibilidad del médico que los trataba, pero también planteaban algunos inconvenientes como la coordinación de su atención con los resultados de las exploraciones complementarias realizadas y, en ocasiones, el seguimiento subóptimo de otros profesionales de la salud, como los fisioterapeutas<sup>20</sup>.

En el Reino Unido, las consultas telefónicas se promueven en las directrices clínicas de las consultas de seguimiento en las *Fracture Liaison Service* (FLS) con el objetivo de fomentar la adherencia al tratamiento contra la osteoporosis<sup>21</sup>.

El gran reto de futuro está en la transición a la fase post-pandemia, ya que la transformación clave de la telemedicina es cambiar de un modo de crisis (donde se ha permitido el uso de tecnologías provisionales o no aprobadas) a un modo sostenible. Donde se hace necesario que los diferentes centros sanitarios que la realicen inviertan en sistemas que garanticen la transferencia segura de datos, la encriptación de los correos electrónicos, garantizando la privacidad del paciente y con un apoyo técnico mantenido a largo plazo<sup>22,23</sup>.

La Directiva 2011/24/UE, relativa a los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza a distancia mediante la telemedicina, los describe. Aunque se deben plantear retos futuros en la interoperabilidad y cumplimiento del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD).

#### PERFIL DEL PACIENTE TRIBUTARIO DE ATENCIÓN EN TELEMEDICINA

El perfil del paciente con osteoporosis que acude a nuestras consultas es cada vez de mayor edad, con más enfermedades crónicas asociadas y, probablemente, con una mayor limitación para el acceso presencial a las consultas médicas de seguimiento.

Existen diferentes formatos de consulta telemática como la consulta telefónica, la videollamada, las plataformas telemáticas específicas. El éxito de esta comunicación radica en escoger de forma personalizada la propuesta que más se adapta a cada paciente<sup>24</sup>. Para ello se debería valorar previamente a la consulta, la situación funcional y cognitiva de la persona, el nivel cultural, el entorno socio-familiar y la presencia de déficits sensoriales o de comprensión que aconsejen la presencia de un familiar durante la consulta.

Un aspecto importante es el papel de enfermería en la consulta telemática. Como en el modelo de las FLS<sup>8,9</sup>, sería establecer un primer contacto con el paciente que cumpla los criterios de inclusión (Tabla 2) con el propósito de informar que la consulta médica prevista será telemática (precisando fecha y hora), y preparando al paciente en relación a información relevante para dicha visita (Tabla 3)<sup>13</sup>.

**Tabla 3. Propuesta estructural para realizar las consultas telemáticas. Adaptado de Barrios V et al.<sup>13</sup>**

Pasos	Quién	Responsabilidad
1. Contacto inicial con el paciente	Personal administrativo/gestión de casos	Localización del paciente (anotar número de contacto válido) Preparación del paciente (tratamientos anotados, familiar de ayuda si es necesario, toma reciente de constantes, peso, analítica si procede) Anotaciones del paciente Establecimiento de la cita (día, hora)
2. Consulta médica telemática	Especialista en OP	Uso de plantilla (aconsejable) Resumen del caso Evolución: asistencias a urgencias u hospitalizaciones, otras consultas Tratamiento actual Anamnesis Resultados de analítica u otras pruebas Cambios terapéuticos oportunos Plan terapéutico y circuito Continuidad asistencial: recomendaciones a atención primaria Documentar en historia clínica
3. Flujo del paciente	Personal administrativo/gestión de casos	Circuito asistencial: petición de pruebas o nueva consulta si proceden Registro de consulta actual

Posteriormente, el especialista en osteoporosis realizará la consulta telemática en el formato disponible, preferiblemente siguiendo una plantilla que permita estructurar la visita en anamnesis, valoración de pruebas complementarias realizadas, resumen del caso y toma de decisiones en relación al diagnóstico y/o plan terapéutico. Todo ello deberá quedar registrado en la historia clínica, para facilitar la continuidad asistencial.

Finalmente, el personal administrativo, gestionará, dentro del circuito asistencial, las pruebas complementarias que procedan, y programará una nueva visita de seguimiento, si fuera necesaria.

## CONCLUSIONES

La osteoporosis es una enfermedad crónica muy prevalente con gran repercusión sociosanitaria que necesita de un tratamiento prolongado en el tiempo, un aspecto que, en ocasiones, complica la adherencia al mismo.

Esta situación nos exige rediseñar activamente la atención asistencial actual de nuestros pacientes para asegurar una correcta identificación, valoración y seguimiento de forma segura y eficaz. El conocimiento del perfil clínico de los pacientes derivados a una consulta de osteoporosis ayudará a mejorar el manejo de esta enfermedad.

La COVID-19 se ha dado en un contexto en el que las principales causas de mortalidad son las enfermedades crónicas, y en donde hay desigualdades sociales, y esto también tiene que ver con la expansión de la pandemia. Por todo ello, el planteamiento asistencial a largo plazo por el que se debería apostar tendría que facilitar a las

personas protegerse frente a la transmisión. Se han provocado cambios importantes en la forma de atención en nuestras consultas, algunos de ellos seguramente se irán revirtiendo con el paso del tiempo; otros, como el aumento de visitas no presenciales a expensas de visitas presenciales, es presumible que perduren una vez superada la pandemia.

La necesidad de limitar el acceso a los hospitales y los contagios ha impuesto la telemedicina, pero llega para quedarse. Son muchas las ventajas que puede ofrecer a profesionales y usuarios, convirtiéndose en una herramienta asistencial clave. Ante este escenario, se impone avanzar hacia una atención telemática más segura y protocolizada. Dicha atención debe realizarse de forma estructurada para ser coste-efectiva: para ello, revisaremos previamente la situación clínica y funcional en la que se encuentra el paciente y así poder planificar correctamente dicha asistencia, indicando su necesidad e idoneidad.

*A posteriori*, su articulación se basará en una serie de pautas divididas en tres grandes pasos: el contacto inicial con el paciente, la consulta médica telemática como tal y el flujo asistencial del proceso. Asegurando la privacidad de los datos clínicos.

Es fundamental que las autoridades sanitarias hagan uso del conocimiento científico para actuar ante la actual compleja y difícil situación, para mantener la asistencia ambulatoria de nuestros pacientes con osteoporosis, priorizando la evaluación de sus resultados sobre la salud de los pacientes, así como de su impacto sobre los sistemas de Salud a corto y largo plazo.



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

## Bibliografía

- Cobos M, Rifà Ros A. Consulta no presencial. *AMF*. 2011;7:96-99.
- Bashshur R, Doarn CR, Frenk JM, Kvedar JC, Woolliscroft JO. Telemedicine and the COVID-19 pandemic, lessons for the future. *Telem J E Health*. 2020;26(5):571-3.
- Ohannessian R, Duong TA, Odone A. global telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic: a call to action. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e18810.
- Bernad Pineda M, González Fernández CM, Fernández Prada M, Fernández Campillo J, Maeso Martín R, Garcés Puentes MV. Reumatología y Osteoporosis (RETOSS): osteoporosis posmenopáusica en la consulta de reumatología. *Reumatol Clin*. 2011;7(1):13-9.
- Blázquez Cabrera JA, Sosa Henríquez M, Díaz-Curiel M, Sánchez Molini P, Arranz García F, Montoya MJ, et al. Perfil de los pacientes que acuden al médico internista para valoración de osteoporosis: registro OSTEOMED. *Rev Clin Esp*. 2020:S0014-2565(20)30174-0.
- Sáez-López P, Ojeda-Thies C, Alarcón T, Muñoz Pascual, A, Mora-Fernández J, González de Villaumbrosía C, et al. Registro Nacional de fracturas de cadera (RNFC): Resultados del primer año y comparación con otros registros y estudios multicéntricos españoles. *Rev Esp Salud Pública*. 2019; vol 93: 18 de octubre e201910072.
- Blanch J, Nogués X, Moro MJ, Valero MC, del Pino-Montes D, Canals L, et al. Circuitos de atención médica de la paciente con osteoporosis postmenopáusica en España. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(2):62-71.
- Mitchell P, Åkesson K, Chandrane M. Implementation of models of care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric models of care for osteoporotic hip fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(3):536-58.
- Capdevila-Reniu A, Casanova T, Sopena E, Cancio JM. Seguimiento telemático a los pacientes con fracturas por fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(6):375-6.
- Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao Cantarero A, Quevedo Abeledo JC, Henríquez-Hernández LA, Rodríguez-Lozano C. Results of a model of secondary prevention for osteoporotic fracture coordinated by rheumatology and focused on the nurse and primary care physicians. *Reumatol Clin*. 2014;10(5):299-303.
- Covid-19 Lliçons apreses per una reforma del sistema de salut de Catalunya. Consell de Col·legis de Metges de Catalunya. Juny 2020.
- Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Calleja-Castaño P, Carneado-Ruiz J, Egido-Herrero J, Gil-Núñez A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the organisation of stroke care. *Madrid Stroke Care Plan. Neurologia*. 2020;35(6):363-71.
- Barrios V, Cosín-Sales J, Bravo M, Escobar C, Gámez JM, Huelmos A, et al. Telemedicine consultation for the clinical cardiologists in the era of COVID-19: present and future. *Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(11):910-8.
- Ena J. Telemedicina aplicada a COVID-19. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):501-2.
- De la Fuente Ballesteros SL, García Granja N, Hernández Carrasco M, Hidalgo Benito A, García Álvarez I, García Ramón E. La consulta no presencia como herramienta de mejora de la consulta a demanda en atención primaria. *Semergen*. 2018;44(7):458-62.
- Van Den Berg N, Schumann M, Kraft K, Hoffmann W. Telemedicine and telecare for older patients - A systematic review. *Maturitas*. 2012;73:94-114.
- Creris i escenaris de prioritació assistencial en el marc COVID-19 per al desenvolupament de l'activitat assistencial. *Scientia (Dipòsit d'Informació Digital del Departament de Salut. Generalitat de Catalunya)*. Juny, 2020.
- Paskins Z, Crawford-Manning F, Bullock L, Jinks C. Identifying and managing osteoporosis before and after COVID-19: rise of the remote consultation? *Osteoporos Int*. 2020;31(9):1629-32.
- Slater H, Dear BF, Merolli MA, Li LC, Briggs AM. Use of eHealth technologies to enable the implementation of musculoskeletal Models of Care: Evidence and practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(3):483-502.
- Palcu P, Muncie S, Jaglal SB, Allin S, Chishtie JA, Silverstein A, et al. Understanding patient experiences and challenges to osteoporosis care delivered virtually by telemedicine: a mixed methods study. *Osteoporos Int*. 2020;31(2):351-61.
- Gallacher S, Alexander S, Beswetherick N, Carr W DA, Gittos N, Gray A, et al. Effective secondary prevention of fragility fractures: clinical standards for fracture liaison services. *Royal Osteoporosis Society*; 2019.
- Wosik J, Fudim M, Cameron B, Gellad ZF, Cho A, Phinney D, et al. Telehealth transformation: COVID-19 and the rise of virtual care. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(6):957-62.
- Garg V, Brewer J. Telemedicine security: A systematic review. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5:768-77.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):1-12.

