

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 14, Nº 1 - enero / abril 2018

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



**A.A.O.M.M.**

(Asociación Argentina de Osteología  
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8975 (Print);  
ISSN 1669-8983 (Online)  
Revista Cuatrimestral  
Rosario (Santa Fe), Argentina  
[www.osteologia.org.ar](http://www.osteologia.org.ar)

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

---



*Jorge Dándolo*

*“Caminito”*

*Óleo sobre lienzo, 50 × 60 cm. 2003*

*Colección Zurbarán, Cerrito 1522, Tel. 4815-1556*

**VOL. 14, Nº 1**

**enero /abril 2018**

**ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)**

**[www.osteologia.org.ar](http://www.osteologia.org.ar)**

**Rosario (Santa Fe), Argentina**

**Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases**



# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 14, Nº 1

enero / abril 2018

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

[www.osteologia.org.ar](http://www.osteologia.org.ar)

Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Editoras responsables:

**Alicia Bagur:** MAUTALEN, Salud e Investigación. Azcuénaga 1860 6to. piso. CABA, (C1128AAF), Argentina.

**Virginia Massheimer:** Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

**Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral**

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina

[www.aaomm.org.ar](http://www.aaomm.org.ar) / [info@aaomm.org.ar](mailto:info@aaomm.org.ar)

## Perfil de la revista

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, siempre que no se pretenda su utilización para uso comercial. Para el correcto ejercicio de este derecho por parte de los usuarios, es condición necesaria que los derechos de propiedad intelectual sean reconocidos. Para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciada, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Por otra parte, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente. El contenido y las opiniones expresadas en los trabajos publicados en la revista son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

## Scope

*Actualizaciones en Osteología is the official scientific journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Actualizaciones en Osteología publishes manuscripts written in Spanish or English describing clinical and experimental aspects within osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be comprised in one of the sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor). Articles are peer-reviewed by national and international experts in the field.*

*The articles published in Actualizaciones en Osteología are indexed in EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Regional Information System for Scientific Journals Online of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal), LILACS (Latin American Literature in Health Sciences), BIREME (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).*

*Actualizaciones en Osteología is an Open Access journal. All its content is available free of charge. Users can read, download, copy, distribute, print, search or link the complete article texts from this journal without requiring permission from the editor or author, as long as it is not for commercial use. Users should recognize the intellectual property rights. For this, any reproduction of the contents of any article published in the journal should be properly referenced, indicating the authors and bibliographic source. On the other hand, authorization should be requested for written reproduction of the journal material. The content and opinions expressed in the manuscripts published by the journal are the sole responsibility of the author(s).*

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

## EDITORAS RESPONSABLES

### Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.  
editora-responsable@osteologia.org.ar

### Virginia Massheimer

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS). Universidad Nacional del Sur. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Bahía Blanca, Argentina.

## EDITORAS ASOCIADAS

### María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

### Lilian I. Plotkin

Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.

### Gabriela Picotto

Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba, Argentina.

### Silvina Mastaglia

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN). CONICET-UBA, Buenos Aires, Argentina

## EDITOR ASOCIADO SENIOR

### Julio Ariel Sánchez

Director Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina. Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

## SECRETARIA DE REDACCIÓN

### Patricia Mandalunis

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA. Buenos Aires, Argentina

## COORDINACIÓN EDITORIAL

### Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

## CORRECCIÓN DE TEXTOS

### Prof. María Isabel Siracusa

---

## CUERPO EDITORIAL

### Luisa Carmen Plantalech

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

### Ricardo A. Battaglino

*Harvard School of Dental Medicine. Mineralized Tissue Biology Department. The Forsyth Institute. USA.*

### Teresita Bellido

*Dept. of Anatomy & Cell Biology. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.*

### Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Rosario, Argentina

### David Burr

*Professor of Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. USA.*

### Marilia Buzalaf

*Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru-SP, Brazil.*

### Jorge B. Cannata Andía

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.*

### Haraldo Claus Hermberg

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

### Gustavo Duque

*Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine & Director, Musculoskeletal Ageing Research Program. Sydney Medical School Nepean, University of Sydney. Australia.*

### Adriana Dusso

*Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.*

**Pedro Esbrit**

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

**José Luis Ferretti**

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CE-MFoC). Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

**Ana María Galich**

Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Diana González**

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

**María Luisa Gonzalez Casaus**

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

**Arancha R. Gortázar**

Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

**Nuria Guañabens**

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

**Suzanne Jan de Beur**

Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

**Patricia Jaurez Camacho**

Unidad Biomédica. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. México.

**Carlos Mautalen**

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

**Michael McClung**

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

**José Luis Millán**

Sanford-Burnham Medical Research Institute. La Jolla, CA, USA.

**Armando Negri**

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

**Beatriz Oliveri**

MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

**Hans L Porias Cuéllar**

Nuevo Sanatorio Durango. México.

**Rodolfo Puche**

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

**Alfredo Rigalli**

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Rosario, Argentina.

**Emilio Roldán**

Departamento de Investigaciones Musculo esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU). Dirección Científica, Gador SA. Buenos Aires, Argentina.

**Ana Russo de Boland**

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

**Nori Tolosa de Talamoni**

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

**Helena Salerni**

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

**Eduardo Slatopolsky**

Renal Division. Department of Internal Medicine. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA.

**José R. Zanchetta**

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.



## AUTORIDADES DE AAOMM COMISIÓN DIRECTIVA 2018-2019

**Presidente**

Dra. Susana Zeni

**Vicepresidente**

Dr. Lucas Brun

**Secretaria**

Dra. Graciela Brito

**Tesorera**

Dra. Mariana Seijo

**Vocales**

Dra. Gloria Rovai

Dra. Carola Bozal

Dra. Silvana Di Gregorio

Dr. Fernando Saravi

Dra. Sara Feldman

Dra. Gabriela Picotto

Dra. Ana Wittich

Dr. Adrián Campelo

**ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA**

Vol. 14, N° 1, enero / abril 2018

**ÍNDICE**

<b>DESPEDIDA Y AGRADECIMIENTO A LA DRA. LUISA PLANTALECH</b> María Josefina Pozzo	<b>7</b>
<b>ACERCA DE NUESTRA SOCIEDAD</b> Susana Zeni	<b>9</b>
<b>ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals</b>	
<hr/>	
<b>Estudio comparativo de la absorción neta de calcio de dos formulaciones distintas de carbonato de calcio en mujeres posmenopáusicas</b> <i>Comparative study of net calcium absorption of two different pharmaceutical formulations of calcium carbonate in postmenopausal women</i> Silvina Mastaglia, Dana Watson, Julia Somoza, Rosana Gianotti, Graciela Brito, Beatriz Oliveri	<b>10</b>
<b>ACTUALIZACIONES / Reviews</b>	
<hr/>	
<b>Miopatía por estatinas y vitamina D</b> <i>Statin-related myopathy and vitamin D</i> José Luis Mansur	<b>22</b>
<b>Statins and bone health: a mini review</b> <i>Estatinas y salud ósea: una minirevisión</i> Leslie R. Morse, Jennifer Coker, Ricardo A. Battaglino	<b>31</b>
<b>REPORTE DE CASOS / Case report</b>	
<hr/>	
<b>Caso clínico: Hipofosfatasa de la niñez. Seguimiento clínico</b> <i>Clinical case: Childhood hypophosphatasia. Clinical Follow-Up</i> Mariana Seijo, Beatriz Oliveri	<b>36</b>
<b>SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section</b>	
<hr/>	
<b>El extraño esqueleto de ATA</b> <i>Strange Ata skeleton</i> Ariel Sánchez	<b>44</b>



**CARTAS AL COMITÉ DE REDACCIÓN / Letter to the Editor**

---

**Los antidepresivos no causan osteopenia**

*Antidepressants do not cause osteopenia*

**Ariel Sánchez**

**45**

**NOVEDADES / News**

---

**46**

**INSTRUCCIONES PARA AUTORES / Authors Guidelines**

---

**47**

## DESPEDIDA Y AGRADECIMIENTO A LA DRA. LUISA PLANTALECH

En nombre de *Actualizaciones en Osteología* tengo el honor de despedir a la Dra. Luisa Plantalech, su mentora, permanente e incansable colaboradora desde el inicio y editora responsable desde 2013.

Agradezco a las doctoras Virginia Massheimer y Alicia Bagur el haberme cedido el espacio para escribir estas palabras.

Se cierra un ciclo y, en forma inevitable, me vienen a la memoria muchos recuerdos que quiero compartir.

Me une a Luisa un profundo afecto que nace muchos años atrás en nuestros jóvenes años de la residencia en el Hospital Italiano, transitando las largas noches de guardia en el Servicio de Clínica Médica. Ahí conocí su espíritu inquieto, su gran capacidad de trabajo, su honestidad y sentido de responsabilidad.

La AAOMM nos volvió a unir en el año 2004 cuando me convocó para ser secretaria de su comisión directiva. Fueron épocas muy difíciles, para el país en general y para la AAOMM en particular. Avanzada la gestión, superadas las zozobras del primer año y ya más afianzados, Luisa decide llevar adelante la idea de que la AAOMM debía tener una publicación científica que dejara plasmado el trabajo de los asociados. Era hora de dejar atrás la transmisión casi “juglaresca” del conocimiento que había acompañado a nuestra asociación desde la fundación. Fue una decisión compartida y muy discutida, con muchas dudas y miedos. Así nace *Actualizaciones en Osteología*, título sugerido por el Dr. Ariel Sánchez, quien además aceptó ser su primer director.

Muchos años han pasado desde entonces y muchas personas han dedicado su tiempo para que siga siendo realidad, cada una con su estilo personal y posibilidades, pero todos con el mismo objetivo: mantener la continuidad y el nivel científico de la revista.

En 2013, Luisa se hace cargo de la dirección y a la cabeza de ese nuevo grupo editorial pone su impronta. La revista se divide en las dos áreas que mantiene hasta la actualidad: “básica y clínica”. Se incorporaron las secciones “Consenso y Educación en Osteología”, “Controversias” y “Sección Cultural”.

Siempre preocupada por la escritura, incorporó a una correctora con el afán de paliar el mal uso del idioma castellano en el que a menudo incurrimos los médicos.

En 2015 me llamó nuevamente para que “la ayudara” con la revista, lo cual acepté con algunos titubeos y sin tener real conciencia, confieso, de que esa ayuda significaba ser editora asociada.

Trabajó arduamente con el fin de lograr mejores indizaciones, tarea para la cual contó con la invaluable colaboración del Dr. Lucas Brun. En 2017, la revista fue incorporada al Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas. Esta meta alcanzada implica a la vez un gran reto: mantener su nivel científico, tarea muy difícil de lograr sin el compromiso de todos.

Agradecemos a Luisa su tiempo personal dedicado a la revista, su tesón para alcanzar los objetivos y el permanente mensaje de que se puede lograr lo que realmente se quiere.



Finalmente, recupero las palabras de Eduardo Galeano que Luisa escribió en la nota de presentación, cuando se hizo cargo de la revista: *“La utopía está en el horizonte. Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos y el horizonte se corre dos pasos más allá. ¿Entonces para qué sirve la utopía? Para eso, sirve para caminar”*.

Sigamos caminando.

**María Josefina Pozzo**  
Editora asociada  
Actualizaciones en Osteología

## ACERCA DE NUESTRA SOCIEDAD

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) fue fundada en 1984. A partir de entonces se transformó en una asociación con personería jurídica de naturaleza interdisciplinaria, donde investigadores básicos y clínicos de las distintas ramas de las Ciencias Biológicas y Médicas relacionadas con el metabolismo óseo vuelcan sus experiencias en una Reunión Anual y en la revista *Actualizaciones en Osteología*.

A largo de los años, la AAOMM ha promovido el conocimiento y desarrollo científico a través de subsidios para la investigación, becas de inscripción y traslado para investigadores jóvenes y premios clínicos y básicos en su Reunión Anual. Asimismo dicta cursos de actualización, como el Curso Anual de Densitometría, entre otros. En relación con la formación académica en la especialidad es de destacar la Especialización en Osteología dictada en forma conjunta con el Instituto Universitario Hospital Italiano así como también el Curso Superior Universitario de Osteología, al que la sociedad brinda su apoyo.

La AAOMM desarrolla actividades en distintas áreas del país, entre las cuales se destacan charlas a la comunidad abiertas al público y los ateneos clínicos Günther Fromm, espacio donde se discuten casos problema con la participación de destacados especialistas. Durante 2018 se ha realizado un ateneo en Corrientes, en el mes de agosto tendrá lugar en Córdoba y se estima la realización de un tercer ateneo en Tucumán. La AAOMM cuenta con un servicio para profesionales a través del cual se evacuan las consultas efectuadas por colegas nacionales y extranjeros. También cuenta con un área de información para pacientes donde un equipo profesional responde a las preguntas que los preocupan.

La Reunión Anual consta de un extenso programa conformado por conferencias, simposios y exposiciones orales de trabajos científicos en el área de la osteología y especialidades afines. Dicho evento se organiza alternando diferentes ciudades del país y a él concurren investigadores nacionales y de países vecinos. En las conferencias participan prestigiosos invitados argentinos y extranjeros donde exponen sus investigaciones y temas de actualidad. El equilibrio entre las investigaciones básicas y clínicas ha sido celosamente mantenido a lo largo de los años, dando a las reuniones una impronta interdisciplinaria, al mismo tiempo que ha permitido el enriquecimiento de ambas ramas. Este año, como en 2016, se realizará en forma conjunta con la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO), en la ciudad de Buenos Aires del 10 al 12 de octubre.

*Actualizaciones en Osteología* es la revista oficial de la AAOMM cuya edición es cuatrimestral y la reciben gratuitamente sus socios. Se publica gracias al denodado esfuerzo que realiza un comité editorial de excelencia conformado por prestigiosos referentes en las áreas clínica y básica. La revista se encuentra indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, BIREME, SciELO, Scopus & Embase y SIIC e incluye en idioma castellano e inglés publicaciones de artículos de revisión, artículos originales, casuísticas, reporte de casos clínicos, editoriales, cartas al editor y una sección cultural.

Lo invitamos a acercarse a nuestra Asociación para obtener mayor información relacionada con nuestras actividades y visualizarla tanto en Facebook como en nuestra página web: [www.aaomm.org.ar](http://www.aaomm.org.ar)



**Dra Susana Zeni**  
Presidente AAOMM

## ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ABSORCIÓN NETA DE CALCIO DE DOS FORMULACIONES DISTINTAS DE CARBONATO DE CALCIO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Silvina Mastaglia,<sup>1\*</sup> Dana Watson,<sup>1</sup> Julia Somoza,<sup>1</sup> Rosana Gianotti,<sup>2</sup> Graciela Brito,<sup>1</sup> Beatriz Oliveri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). CONICET-UBA. <sup>2</sup>Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

La suplementación con calcio reduciría, sola o asociada a otra medicación para osteoporosis, la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas. Sin embargo, su tasa de adherencia es baja debido a la poca tolerancia. Objetivo: comparar la tasa de absorción neta de calcio entre dos formulaciones distintas de carbonato de calcio (500 mg): comprimidos vs. *mousse*. Material y métodos: 11 pruebas fueron realizadas en mujeres posmenopáusicas de 58,9±3 años. El diseño fue exploratorio abierto, aleatorizado, prospectivo cruzado de fase 4. Intervención: las participantes fueron aleatorizadas en dos grupos para recibir las dos formulaciones previa suplementación con vitamina D<sub>3</sub>. La tasa de absorción neta de calcio fue estudiada por la prueba de inhibición de hormona paratiroidea (PTH). Se obtuvieron muestras de sangre: basal y en la 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> hora posadministración del calcio asignado, y de orina de 2 horas basal y al final de la prueba. Determinaciones bioquímicas: calcio, fósforo, albúmina, 25-hidroxivitamina D y hormona paratiroidea intacta y calciuria. Análisis estadístico: método de los trapecios para calcular el área bajo la curva (AUC) de la concentración de calcio en el tiempo (R Development Core Team (2008).

<http://www.Rp-project.org>) y Anova con dos términos de error para evaluar el efecto secuencia, período y formulación. Resultados: la mayor inhibición de PTH se observó a dos horas de la toma de ambas formulaciones (comprimidos -39,2% vs. *mousse* -38,0%; p=ns), con similar AUC<sub>0-3h</sub> (comprimidos 3,35; IC 95%: 3,32; 3,37 vs. *mousse* 3,36; IC 95%: 3,33; 3,38). Cuando analizamos tolerancia y preferencias no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones. Conclusión: el carbonato de calcio en *mousse* mostró similar tasa de absorción intestinal, preferencia y tolerancia gastrointestinal que en comprimido.

**Palabras clave:** suplementación de calcio, absorción, carbonato de calcio.

### Abstract

#### COMPARATIVE STUDY OF NET CALCIUM ABSORPTION OF TWO DIFFERENT PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF CALCIUM CARBONATE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Calcium supplementation, administered alone or in combination with a specific medication for osteoporosis, would reduce bone mass loss and fracture risk in postmenopausal

\*Correspondencia: Av. Córdoba 2351 (1120) CABA, Argentina.  
E-mail: [silvinamastaglia@hotmail.com](mailto:silvinamastaglia@hotmail.com)

women. However, the adherence rate to calcium supplements is low, mainly due to low tolerance. Objective: comparison of net calcium absorption rate between two different pharmaceutical formulations of calcium carbonate (PFCa) in postmenopausal women. Materials and Methods: 11 tests were performed in postmenopausal women aged  $58.9 \pm 3$  yrs. Design: Comparative, randomized, prospective, open-label exploratory crossover study of calcium mousse versus calcium pills. Intervention: Participants were randomized in 2 groups to receive the 2 different PFCa (500mg): pills vs. mousse, with previous vitamin D3 supplementation. The parathyroid hormone (PTH) inhibition test and the area-under-the-curve (AUC) of calcium were analyzed. Blood samples were taken at baseline and 1, 2 and 3 hrs after intake of the assigned PFCa. Urine samples (2hs) were obtained at -baseline, after 2hs of PFCa intake and at the end of the

test. Biochemical Determinations: Serum: calcium, phosphorus, albumin, 25-hydroxyvitamin D, and intact PTH. In urine: calcium. Statistical Analysis: The trapezoid rule was applied to assess AUC in time (R Development Core Team (2008). <http://www.R-project.org>). An ANOVA model with 2 error terms was used to assess the effect of sequence, period, and formulation. Results: The highest inhibition PTH rates were observed after 2 hrs of PFCa (pills -39.2% vs. mousse -38.0%;  $p=ns$ ). The  $AUC_{0-3hrs}$  for both PFCa was similar (pills 3.35; 95%CI: 3.32; 3.37 vs. mousse 3.36; 95%CI: 3.33; 3.38). No statistically significant differences were observed when we analyze tolerance and predilection. Conclusion: The calcium carbonate in mousse showed an adequate rate of intestinal absorption, similarly predilection and gastrointestinal tolerance than the pill presentation.

**Key words:** calcium supplementation, absorption, calcium carbonate.

## Introducción

El calcio es un nutriente esencial para mantener una adecuada salud ósea. Los requerimientos de calcio exhiben variaciones con la edad y género. En los niños y adolescentes, los requerimientos de calcio son mayores que en otros grupos etarios, pero esta demanda se mantiene en aquellas etapas de la vida donde existe un alto remodelado óseo.

En los primeros años de la menopausia se observa un incremento del remodelado óseo debido a una disminución en los niveles séricos de estrógenos. Se estima que en los primeros cinco años de la menopausia se produciría una pérdida promedio de masa ósea del 3% anual principalmente en las áreas de hueso trabecular y del 0,5% anual en otros sitios esqueléticos.<sup>1</sup> La pérdida de masa ósea observada durante la menopausia se debe en parte a un balance de calcio

negativo por disminución de la absorción de calcio y por un incremento en la pérdida de calcio por orina.

El calcio inhibe la resorción ósea por medio de un efecto de supresión sobre los niveles circulantes de hormona paratiroidea (PTH). Con el envejecimiento, la tasa neta de absorción de calcio declina aproximadamente un 50% con respecto a los niveles de absorción observados en la adolescencia. Esta reducción sería el resultado de una resistencia intestinal dependiente de la edad al calcitriol o 1,25 dihidroxivitamina D ( $1,25(OH)_2D_3$ ), menor tasa de conversión de 25-hidroxivitamina D (25OHD) a  $1,25(OH)_2D_3$  y a una disminución de la producción renal de  $1,25(OH)_2D_3$  asociada con la edad. Por otro lado, en la menopausia también se observa un incremento de la pérdida urinaria de calcio. Todos estos factores contribuirían a un balance de calcio negativo durante la menopausia, lo cual conduce a una



disminución de la densidad mineral ósea y aumento del riesgo de fracturas.

En la actualidad existen numerosas estrategias para el tratamiento y prevención de fracturas osteoporóticas con medicamentos anabólicos y anticatabólicos, las cuales incluyen un adecuado aporte de calcio y vitamina D.<sup>2</sup> Algunos estudios han evaluado la suplementación de calcio asociado a vitamina D y su efecto antifractura. Prentice y colaboradores analizaron los datos correspondientes a *The Women's Health Initiative* (WHI), estudio clínico aleatorizado placebo control (36 282 mujeres posmenopáusicas estadounidenses con una edad comprendida entre 50-90 años asignadas a recibir 1000 mg/día de carbonato de calcio y 400 UI/día de vitamina D<sub>3</sub> o placebo), evaluando el efecto sobre fracturas osteoporóticas en función del tiempo de administración de la suplementación. Los autores observaron una reducción significativa del riesgo de fractura de cadera después de 5 años de recibir calcio y vitamina D [HR 0,65 (IC 95% 0,44-0,98); p-valor 0,02].<sup>3</sup> Recientemente Weaver y cols. realizaron un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados controlados sobre el efecto de la suplementación de calcio y vitamina D sobre fracturas osteoporóticas en adultos mayores institucionalizados y autoválidos, observando una reducción del riesgo de fractura de cadera del 30%.<sup>4</sup>

A pesar de la evidencia científica a favor de la suplementación de calcio asociada a vitamina D, la tasa de adherencia es muy baja entre los pacientes, fundamentalmente vinculada a la baja tolerancia y efectos secundarios asociados a ésta.<sup>5,6</sup> Por ello, la industria farmacológica ha diseñado nuevas formulaciones con el fin de aminorar estos efectos e incrementar su adherencia.

Lombardo y colaboradores compararon el uso de carbonato de calcio en comprimidos vs. *mousse* administrado para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio 5 en hemo-

diálisis. Los autores comunicaron que el 79% de los pacientes evaluados prefirió la presentación en *mousse* de carbonato de calcio, que es comparativamente tan eficaz como la presentación en comprimido.<sup>7</sup> Sin embargo, hasta donde conocemos, no hay estudios de farmacodinamia comparativa entre ambas formulaciones farmacológicas en mujeres posmenopáusicas.

El objetivo del presente estudio fue comparar la tasa de absorción neta de calcio, entre dos formulaciones distintas de carbonato de calcio (comprimido vs. *mousse*), en mujeres posmenopáusicas.

## Materiales y métodos

### Población

Para la realización de este estudio se invitó a participar a mujeres posmenopáusicas que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre los 55 y 65 años, índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 29,5 kg/m<sup>2</sup>, menopausia  $\geq$ 5 años y ausencia de osteoporosis definida por T-score  $\leq$ -2,5 (en columna lumbar y fémur) o antecedente de fractura osteoporótica. Los siguientes se consideraron criterios de exclusión: presencia de cualquier condición clínica y/o medicación que afecte el metabolismo mineral, cualquier enfermedad o medicamento que afecte la absorción intestinal del calcio (HIV, hepatitis C, colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de malabsorción, etc.), aclorhidria primaria o farmacológica e intolerancia a algunos de los componentes de las formulaciones farmacológicas por utilizarse en el estudio. Los criterios de discontinuación del estudio fueron: retiro voluntario de la participante por cualquier razón, incumplimiento de los requerimientos administrativos del estudio, aparición de eventos adversos severos relacionados con la sal de calcio administrada.

Se entrevistaron 30 mujeres posmenopáusicas de las cuales 20 fueron incluidas en el

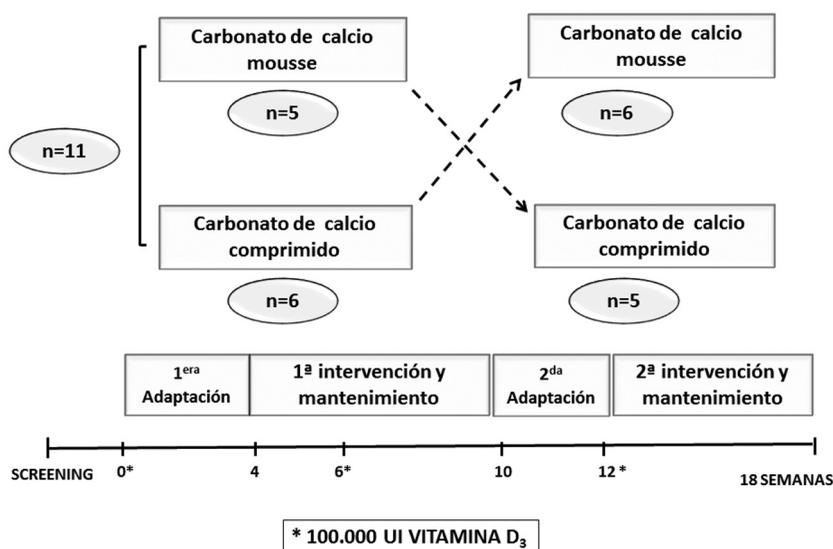
estudio. De éstas, nueve abandonaron (dos por intolerancia gastrointestinal a la sal de calcio asignada durante el desarrollo del estudio y siete por razones personales). En total se incluyeron en el análisis los datos correspondientes a 11 mujeres posmenopáusicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética independiente "Centro de Osteopatías Médicas". Todas las participantes dieron su conformidad por escrito para su participación en el presente estudio.

### Diseño

Se llevó a cabo un estudio exploratorio abierto, aleatorizado, prospectivo cruzado de

fase 4. Una vez evaluados los criterios de elegibilidad, las participantes fueron asignadas en forma aleatorizada a recibir una de las dos formulaciones de calcio. El plan de aleatorización de las participantes se realizó utilizando un sistema *on-line* <http://www.randomization.com>.

Antes de recibir una de las dos formulaciones, las participantes cumplieron con un período de adaptación en el cual solo recibieron aporte de calcio por la ingesta indicada (véase apartado nutricional). Cada período de intervención y mantenimiento fue precedido por otro de adaptación con una duración total del estudio, desde el *screening* (tamizaje) hasta su finalización, de 18 semanas (Figura 1).



**Figura 1.** Diseño del estudio: el diseño cruzado fue aplicado en 11 mujeres posmenopáusicas voluntarias que fueron aleatorizadas en dos grupos para recibir carbonato de calcio en comprimidos y *mousse* durante un período de 6 semanas precedido por un período de adaptación.

Las participantes recibieron al inicio del estudio, 6<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> semana, una dosis de 100.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>. La administración de esta tuvo por objetivo evitar cualquier condición de insuficiencia de vitamina D durante el desarrollo del estudio que modificara la tasa neta de absorción de calcio.

Las condiciones gástricas (p. ej., pH gástrico, velocidad de vaciamiento gástrico, etc.) correspondientes a cada una de las participantes que pudieran afectar la tasa neta de absorción intestinal de calcio fueron reducidas por el diseño cruzado del estudio.



### **Intervención**

Las formulaciones que se utilizaron en este estudio fueron comprimidos (Calcio Base Dupomar<sup>®</sup>, Laboratorio Ferring, Buenos Aires, Argentina: cada comprimido contiene carbonato de calcio 1250 mg, equivalente a 500 mg de calcio elemental) y mousse (Pluscal<sup>®</sup>; Laboratorio Pablo Cassará, Buenos Aires, Argentina). Este se presenta en envase con tapa dosificadora. Una medida o porción aporta 500 mg de calcio elemental de carbonato de calcio).

Fue administrada únicamente como medicación concomitante vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol) en forma de solución (Sterogy<sup>®</sup>; Laboratorio Spedrog Caillon, Buenos Aires, Argentina). Cada frasco ampolla contiene 100.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>.

### **Evaluación nutricional**

Mediante un recordatorio de 72 horas, realizado en cinco oportunidades (*screening*, basal, 4<sup>a</sup>, 10<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> semana del estudio) se buscó estimar el aporte diario de proteínas, vitaminas D, calcio, fósforo y sodio. Para relevar la ingesta se incluyeron alimentos, bebidas, suplementos de vitaminas y minerales de interés para el estudio. La estimación de las porciones se realizó utilizando los modelos visuales de alimentos y unidades de medida de uso habitual en la población.<sup>8</sup> Las cantidades consumidas de alimentos y bebidas se registraron en peso neto y fueron expresadas en gramos o mililitros según correspondiera. Las cantidades de alimentos, bebidas y suplementos reportados fueron convertidas a nutrientes y expresadas en gramos, miligramos, microgramos o unidades internacionales según correspondiera. El análisis de los datos de las ingestas se realizó utilizando las tablas de composición química de la base de datos de la Universidad Nacional de Luján,<sup>9</sup> la Base de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA),<sup>10</sup> la *National Nutrient Database for Standard Reference* y la composición química de alimentos declarada en el rotulado nutricional en

aquellos alimentos que, por sus características, requirieron información local.

### **Evaluación de la tasa neta de absorción intestinal de calcio**

La evaluación de la tasa neta de absorción intestinal de calcio se realizó a través de la prueba de supresión de PTH modificada. Esta prueba se fundamenta en el efecto inhibitorio del calcio sobre la secreción de PTH.<sup>11</sup>

Después de un ayuno de 12 horas se realizó una extracción de sangre basal y cada hora durante las tres horas posteriores a la toma de 500 mg de carbonato de calcio de la formulación asignada. Las voluntarias realizaron una recolección de orina basal, a las 2 horas posteriores a la toma de calcio y al finalizar la prueba.

### **Laboratorio**

Después de la extracción de la sangre, la muestra fue inmediatamente centrifugada y una alícuota fue almacenada a -70° para su posterior procesamiento. En suero se realizaron las siguientes determinaciones: calcio (Ca<sub>s</sub>) [absorción atómica], fósforo (P<sub>s</sub>) [colorimétrico en UV], 25-hidroxivitamina D (25OHD) [radioinmunoensayo (DIASORIN); coeficiente de variación interensayo e intraensayo 19,0 y 7,6%, respectivamente], hormona paratiroidea intacta (PTHi) [electroquimioluminiscencia], coeficiente de variación interensayo e intraensayo 3,3 y 2,2%, respectivamente] y albúmina (Alb) [Wiener colorimétrico]. En orina de 2 horas se midió calcio (Ca<sub>u</sub>). Se calculó el *clearance* de creatinina a través de la fórmula de Cockcroft-Gault [ $CCr = [(140 - \text{edad}) \times (\text{peso (kg)} / [72 \times Crs (\text{mg}/100\text{ml}) \times 0,85 \text{ en mujeres}])]$ ]. Las muestras fueron procesadas en el mismo ensayo.

### **Densitometría**

La densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (L2-L4) y fémur total se realizó por el método de absorciometría por rayos X

con energía dual (DXA) con un equipo Lunar-Prodigy® (Madison, USA).

El análisis fue realizado por un único operador en cada uno de los estudios de las voluntarias. Los coeficientes de variación (CV) observados en nuestro laboratorio para cada una de las regiones evaluadas son columna lumbar 1,0% y fémur total 0,8%.

### **Evaluación de preferencia y tolerancia gastrointestinal por formulación farmacológica de calcio**

La preferencia en términos de sabor, olor, textura y percepción individual de facilidad de la toma así como también tolerancia gastrointestinal para cada una de las formulaciones farmacológicas de carbonato de calcio fueron evaluadas a través de un cuestionario realizado al final del estudio.

La evaluación de la preferencia se realizó a través de preguntas que tenían como respuestas dos opciones (afirmativa o negativa). La evaluación de tolerancia gastrointestinal se realizó a través de preguntas con la posibilidad de cuatro opciones (excelente, muy buena, buena y mala).<sup>7</sup>

El cuestionario fue contestado directamente por la paciente, preferentemente sola, sin influencias de terceros ni necesidad de ayuda por parte del personal médico auxiliar.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con un software SPSS 19.0® para Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Los resultados se expresaron en media  $\pm 1$  desvío estándar ( $X \pm DS$ ) y mediana [Pc25-Pc75]. La comparación entre los grupos fue realizada usando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se aplicó el método de los trapecios para calcular el área bajo la curva (AUC del inglés *area under curve*) de la concentración de calcio en el tiempo (R Development CoreTeam [2008]. <http://www.R-project.org>). Se utilizó un ANOVA con dos términos de error para evaluar el efecto secuencia, período y formulación. A fin de detectar diferencias significativas entre los porcentajes se aplicó la prueba de chi cuadrado. Una p-valor  $< 0,05$  fue considerada significativa.

### **Resultados**

En la tabla 1 se muestra las características basales de la muestra poblacional en estudio. El grupo total (n=11) presentó una edad promedio ( $X \pm DS$ ) 58,9 $\pm 3$  años, un peso de 65,4 $\pm 7$  kg, una talla de 160 $\pm 6$  cm y un IMC de 25,1 $\pm 2$  kg/m<sup>2</sup>. Las voluntarias presentaron los siguientes valores promedios de densidad mineral ósea al inicio del estudio en columna lumbar (L2-L4): 1,064 $\pm 0,1$  g/cm<sup>2</sup>; T-score: -1,3 y fémur total 0,926 $\pm 0,1$  g/cm<sup>2</sup>; T-score: -0,6.

**Tabla 1.** Características basales correspondiente a las 11 mujeres posmenopáusicas voluntarias estudiadas

	Características Antropométricas				Densidad mineral ósea (DXA-Lunar-Prodigy)			
	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	T-score
Media $\pm DS$	58,9 $\pm 3$	65,4 $\pm 7$	160 $\pm 6$	25,1 $\pm 2$	1,064 $\pm 0,1$	-1,3	0,926 $\pm 0,1$	-0,6
Mediana (Pc25-Pc75)	59,0 (55-61)	64,5 (60-69)	161 (157-166)	25,0 (22-28)	1,020 (0,973-1,11)	-1,6 (2,0-0,7)	0,938 (0,782-1,086)	-0,5 (-1,8-0,7)

IMC: índice de masa corporal; DXA: absorciometría por rayos X; DS: desvío estándar; Pc: percentilo



Ninguna de las voluntarias al inicio del estudio presentó alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral (Tabla 1).

En la tabla 2 se muestran los resultados correspondientes a las determinaciones bioquímicas basales de acuerdo con la formulación de calcio asignada.

### Evaluación nutricional

El grupo total mostró al momento de ingresar al estudio una ingesta promedio ( $X \pm DS$ ) y mediana [Pc25-Pc75] de proteínas de  $67,12 \pm 13$  g ( $67,87$  [53,92-83,30]), calcio  $687,82 \pm 33$  mg ( $541,8$  [450,35-1016,90]), fósforo  $1068,88 \pm 229$  mg ( $1009,6$  [853,35-1283,73]) y vitamina D  $3,05 \pm 2$   $\mu$ g ( $2,5$  [1,53-4,45]).

El grupo de voluntarias que recibió carbonato de calcio en comprimido registró una ingesta promedio ( $X \pm DS$ ) y mediana [Pc25-Pc75] de proteínas de  $67,40 \pm 17$  g ( $60,6$  [51,5-79,3]), calcio  $496,37 \pm 56$  mg ( $489,4$  [441,9-539,3]), fósforo  $1011,60 \pm 78$  mg ( $1064,8$  [1005,4-1128,2]) y vitamina D  $1,90 \pm 0,2$   $\mu$ g ( $1,7$  [1,57-2,01]) durante el período de suplementación.

Por su parte, el grupo que recibió carbonato de calcio en *mousse* registró un consumo promedio ( $X \pm DS$ ) y mediana [Pc25-Pc75] de

proteínas de  $66,24 \pm 8$  g ( $70,7$  [61,1-73,2]), calcio  $485,26 \pm 59$  mg ( $479,0$  [427,9-532,8]), fósforo  $1024,39 \pm 95$  mg ( $963,7$  [878,68-1061,75]) y vitamina D  $2,0 \pm 0,2$   $\mu$ g ( $2,2$  [2,04-2,4]). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### Tasa de absorción neta de calcio (Prueba de inhibición de PTH)

El estudio se realizó en forma cruzada, por lo tanto los valores referidos de cada parámetro que se expresa en este apartado tiene un  $n=11$ .

Los niveles de calcio sérico para el grupo que recibió carbonato de calcio en comprimidos fueron: T0:  $9,3 \pm 0,2$  mg%; T1:  $9,1 \pm 1,1$  mg%; T2:  $9,6 \pm 0,3$  mg% y T3:  $9,5 \pm 0,6$  mg%, mientras que los correspondientes al grupo que recibió carbonato de calcio en *mousse* fueron los siguientes: T0:  $9,3 \pm 0,3$  mg%; T1:  $9,4 \pm 0,4$  mg%; T2:  $9,7 \pm 0,4$  mg% y T3:  $9,7 \pm 0,4$  mg%. No hubo diferencias significativas en los niveles de calcio sérico entre ambas formulaciones de carbonato de calcio; se observó el pico máximo en el segundo tiempo de la prueba.

Los niveles de calcio urinario para el grupo que recibió carbonato de calcio en

**Tabla 2.** Determinaciones bioquímicas basales de acuerdo con la formulación farmacológica de carbonato de calcio asignada. Los resultados son expresados en media  $\pm$  DS y mediana (Pc25-Pc75)

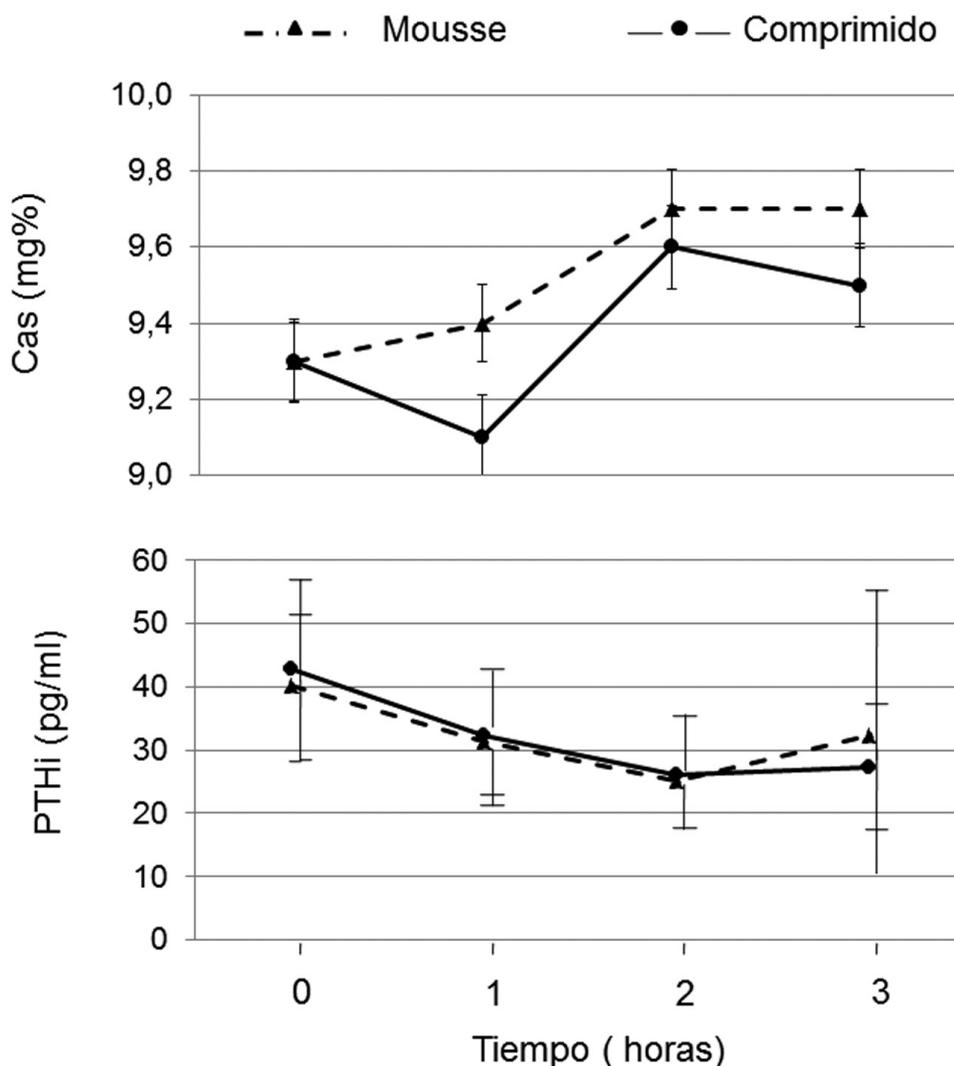
		Determinaciones bioquímicas					
		Cas (mg%) (8,5-10,5)	Ps (mg%) (2,6-4,4)	Alb (g/dl) (3,5-4,8)	CCr (ml/min) (90-120)	PTHi (pg/ml) (6-65)	25OHD (ng/ml) (>30)
Comprimidos (n=6)	Media $\pm$ DS	9,3 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,3	87,3 $\pm$ 14	47,2 $\pm$ 24	31,4 $\pm$ 6
	Mediana	9,2	3,0	4,3	85,0	33,0	33,0
	(Pc25-Pc75)	(9,0-9,6)	(2,9-3,3)	(3,7-4,4)	(73,6-102,2)	(31,0-70,0)	(26,0-36,0)
Mousse (n=5)	Media $\pm$ DS	9,3 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,1	79,8 $\pm$ 18	41,6 $\pm$ 14	28,0 $\pm$ 8
	Mediana	9,4	3,1	4,0	78,1	42,5	30,5
	(Pc25-Pc75)	(9,0-9,5)	(2,8-3,7)	(3,9-4,1)	(63,9-97,7)	(26,7-54,0)	(18,0-35,3)
p		ns	ns	ns	ns	ns	ns

Cas: calcemia; Ps: fosfatemia; Alb: albumina; CCr: clearance de creatinina; PTHi: parathormona intacta; 25ODH: 25-hidroxiviamina D; DS: desvío estándar; Pc: percentilo

comprimidos fueron: T0:  $11,3 \pm 4,0$  mg/2 h; T2:  $9,1 \pm 5,2$  mg/2 h y tiempo final:  $8,6 \pm 5,1$  mg/2 h, mientras que los correspondientes al grupo que recibió carbonato de calcio en *mousse* fueron: T0:  $10,1 \pm 4,2$  mg/2 h; T2:  $9,2 \pm 6,8$  mg/2 h y tiempo final:  $10,7 \pm 6,2$  mg/2 h. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Cuando analizamos los niveles de PTHi por formulación recibida y tiempo pos-administración observamos que, para el grupo que

recibió el carbonato de calcio comprimido, fueron: T0:  $42,7 \pm 16$  pg/ml; T1:  $32,2 \pm 10$  pg/ml; T2:  $26,0 \pm 8$  pg/ml y T3:  $27,2 \pm 11$  pg/ml, mientras para el grupo que recibió carbonato de calcio en *mousse* se observaron los siguientes valores: T0:  $40,2 \pm 13$  pg/ml; T1:  $31,3 \pm 11$  pg/ml; T2:  $25,0 \pm 9$  pg/ml y T3:  $32,2 \pm 22$  pg/ml. No hubo diferencias significativas entre los grupos; se observó la máxima supresión de PTHi en el segundo tiempo de la prueba (*mousse*:  $-38,0$  vs. comprimidos:  $-39,2\%$ ;  $p=ns$ ) (Figura 2).



**Figura 2.** Se grafican los niveles séricos alcanzados de calcio (Cas) y hormona paratiroidea intacta (PTHi) posteriores a la administración de la formulación de carbonato de calcio evaluada en los tiempos correspondientes a la prueba de inhibición de PTH.



Posteriormente se realizó el  $AUC_{0-3\text{ hrs}}$  para ambas formulaciones de carbonato de calcio (Tabla 3). No hubo diferencias estadísticamente significativa entre estas, resultando ambas comparativamente similares en cuanto a su farmacodinamia. Por último, la prueba ANOVA mostró que no hubo efecto de secuencia ( $p$  valor $<0,49$ ) y período ( $p$  valor $<0,14$ ) así como tampoco diferencia entre las formulaciones estudiadas ( $p$  valor $<0,53$ ).

### **Evaluación de preferencia y tolerancia gastrointestinal por formulación farmacológica de calcio**

Las voluntarias definieron la tolerancia según la presentación farmacológica de la siguiente manera: comprimido vs. mousse: excelente 18% vs. 18%, muy bien 36% vs. 19%, bien 36% vs. 45% y mal 10% vs. 18% respectivamente. No se observó diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las categorías analizadas.

El 54% de las voluntarias prefirieron la presentación de carbonato de calcio en mousse y el 45% en la presentación comprimido.

### **Discusión**

Las recomendaciones dietéticas (RD) se definen como la cantidad requerida de un nutriente para cubrir las necesidades del 97,5% de la población. Para el caso específico del calcio, estas se basan en estudios observacionales que consideran en mayores de 50 años la cantidad necesaria para mantener y

minimizar las pérdidas de densidad mineral ósea y mantener la PTH en niveles normales.<sup>12</sup> El Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) establece para el calcio una RD de 1200 mg para mujeres mayores de 50 años. Este incremento en los requerimientos de calcio durante la menopausia obedece a una mayor resorción ósea debido a los bajos niveles de estrógenos, disminución en la tasa neta de absorción de calcio y a una mayor excreción de este por el riñón.

La RD de calcio recomendado para mujeres posmenopáusicas puede ser cubierta a través de los alimentos o por suplementos de calcio. Las sales de calcio de mayor disponibilidad en el mercado son el carbonato de calcio y el citrato de calcio. Al momento de realizar una recomendación de suplementación de calcio, el factor principal para considerar es la biodisponibilidad de la sal de calcio que se seleccionará según los antecedentes clínicos y preferencias del paciente. Factores tales como aclorhidria primaria o inducida por el uso de inhibidores de la bomba de protones, número de comprimidos necesarios para alcanzar la dosis deseada y formulación farmacológica del suplemento son condicionantes de la biodisponibilidad de la sal de calcio por seleccionar.

En el presente estudio evaluamos la tasa neta de absorción de carbonato de calcio correspondiente a dos formulaciones farmacológicas distintas (comprimidos vs. *mousse*) en mujeres posmenopáusicas con una DMO en niveles de osteopenia, que por su estatus óseo no requerían tratamiento farmacológico-

**Tabla 3.** Comparación del área bajo la curva ( $AUC_{0-3\text{hrs}}$ ) entre las dos formulaciones de carbonato de calcio estudiadas

Carbonato de Calcio	$AUC_{0-3\text{hrs}}$ (log)	95%IC	90%IC	Doble test unilateral de Schuirmann
Comprimido	3,35	(3,32-3,37)	97,6;101,4%	$p=0,0001$
Mousse	3,36	(3,33-3,38)		

co para osteoporosis. El sesgo que pudieran haber producido las condiciones gastrointestinales individuales de las participantes (velocidad de vaciamiento gástrico, pH gástrico, etc.) sobre la biodisponibilidad de los suplementos de calcio fue reducido a través del diseño cruzado.

Observamos que las tasas de absorción intestinal de ambas formulaciones, evaluadas en este estudio en forma indirecta a través de la prueba de inhibición de PTH, fueron en su farmacodinamia comparativamente similares. La mayor tasa de absorción de calcio se alcanzó a las dos horas de administrado el suplemento de calcio, coincidente en el tiempo con la mayor tasa de supresión de PTHi para ambas formulaciones. Estos resultados observados no fueron modificados por secuencia, período, así como tampoco la diferencia entre las formulaciones estudiadas. El  $AUC_{0-3h}$  para ambas formulaciones de carbonato de calcio mostró que desde el punto de vista de la farmacodinamia, ambas fueron comparativamente similares.

La tolerancia gastrointestinal y la preferencia fueron similares en ambas formulaciones farmacológicas de carbonato de calcio evaluadas en el estudio. Cabe señalar que una de las limitaciones del presente estudio fue el cuestionario utilizado para la evaluación de tolerancia y preferencia de las formulaciones farmacológicas estudiadas el cual no está validado; los resultados pudieron haber sido influenciados por la subjetividad individual de los participantes.

Los datos observados en el presente estudio serían de gran utilidad en la práctica clínica. El estudio NHANES III (2003-2006) comunicó que más de la mitad de las muje-

res entre 50-70 años y mayores de 70 años presentaron una ingesta de calcio por debajo de los niveles recomendados para su edad y género.<sup>13</sup> En dicho estudio, el 67% de las mujeres entre 51 y 70 años y el 65% de aquellas mayores de 70 años refirieron ser usuarias de suplementos de calcio, con los cuales cubrían en promedio 578 y 608 mg/día del calcio respectivamente, correspondiente a la RD para su edad y género. En la muestra poblacional evaluada en el presente estudio (media  $\pm$ DS: 58,9 $\pm$ 3 años) la ingesta promedio de calcio por dieta fue 687,82 $\pm$ 33 mg. Varios estudios realizados en nuestro país en adultos mayores  $\geq$  70 años registraron una ingesta promedio de calcio de 626,8 mg<sup>14,15</sup>, valores muy similares a los reportados por el estudio NHANES III (2003-2006) y a los hallados en el presente estudio.

A manera de conclusión, en esta muestra poblacional y bajo las condiciones experimentales descritas, la administración de carbonato de calcio tanto en comprimido como en *mousse* mostró similar eficacia para inhibir PTH, medida indirecta de la tasa de absorción intestinal de calcio. Estos datos serían de utilidad en la práctica clínica, ya que la presentación de carbonato de calcio en *mousse* es una opción, entre otras, de suplementación de calcio con una adecuada tasa de absorción intestinal y similar preferencia y tolerancia gastrointestinal a la formulación de carbonato de calcio en comprimido disponible en el mercado en la actualidad.

### Agradecimiento

Al laboratorio Pablo Cassará por suministrar los comprimidos y envases con tapa dosificadora de *mousse* de carbonato de calcio.



A la Dra. Mónica Lombardo por su asesoramiento técnico y a la Licenciada en Enfermería Alejandra Martínez por la realización de las extracciones de sangre de las voluntarias que participaron en el estudio.

**Conflictos de interés:** los autores no tienen conflicto de interés que declarar.

Recibido: octubre 2017.  
Aceptado: diciembre 2017.

## Referencias

1. Drake MT, Khosla S. The role of sex steroids in the pathogenesis of osteoporosis. In: Rosen CJ (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Washington CD: Wiley-BlackWell; 2013. pp. 367-72.
2. Schurman L, Galich AM, González C, et al. Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. *Medicina (Buenos Aires)* 2017; 77: 46-60.
3. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24:567-80.
4. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016; 27:367-76.
5. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17:914-21.
6. Vázquez M, Witriw A. Guías de modelos visuales & tablas de relación peso/volumen. Buenos Aires: Vázquez-Witriw Editores; 1997.
7. Lombardo ME, Osso JN, Masculino JE, et al. Comparación entre el uso de comprimidos de carbonato o acetato de calcio, con carbonato de calcio en emulsión, en una población de pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2011; 31:157-69.
8. Vázquez MB, Witriw AM (editores). Guías de modelos visuales & Tablas de relación Peso/Volumen. Buenos Aires; 1997.
9. Tablas de la Composición Química de los Alimentos. Universidad Nacional de Luján. Proyecto Argenfood: <http://www.unlu.edu.ar/~argenfood/Tablas/Tabla.htm>. 2015.
10. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>. 2010.
11. Guillemant S, Guillemant J, Duntze P. Comparison of the biochemical and hormonal acute effects of calcium salts. *Osteoporos Int* 1995; 5:66-7.
12. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Institute of Medicine (US) Committee to Review. *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium*. Washington (DC): National Academy Press (US). 2011.
13. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr* 2010; 140:817-22.

14. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:337-42.
15. Brito G, López L, Oliveri B. Nutrientes y parámetros bioquímicos relacionados con la salud ósea en mujeres mayores de 65 años. *Acta Bioq Lat* 2016; 50:395-6.

ACTUALIZACIONES / Review

## MIOPATÍA POR ESTATINAS Y VITAMINA D

José Luis Mansur\*

Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata, Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

Las estatinas son fármacos habitualmente seguros y bien tolerados, muy eficaces para la prevención de trastornos cardiovasculares. La presencia de mialgias, poco frecuente, pero con incidencia dispar en diversos reportes, es una de las causas de abandono de su uso. También las distintas denominaciones (mialgia, miopatía, rhabdomiólisis) y la subjetividad de cada paciente para referirlas han creado confusión en el tema. Se ha comenzado a reportar asociación entre niveles de vitamina D sérica disminuida y mayor riesgo de miopatía, por un lado, y trabajos donde pacientes que las abandonaban a causa de mialgias, con deficiencia de vitamina D, pueden tolerarlas una vez que se suplementa la vitamina hasta valores deseables. La presencia de polimorfismos en genes de enzimas que metabolizan o transportan a las estatinas es otro factor claramente relacionado con miopatía. Es posible que el déficit de vitamina D deba ser considerado un factor de riesgo para desarrollar miopatía por estatinas, como lo serían también la administración simultánea de fármacos que se metabolizan por la misma vía de citocromo P450, o la presencia de los polimorfismos mencionados. En conclusión, el hallazgo de tener deficiencia de vitamina D se asocia a miopatía por estatinas, o que es un factor de riesgo para desarrollarla, abre nuevas perspectivas para un gran número de pacientes que abandonan este tratamiento debido a esta patología.

**Palabras clave:** vitamina D, estatinas, miopatía por estatinas.

### Abstract

#### **STATIN-RELATED MYOPATHY AND VITAMIN D**

*Statins are usually safe and well tolerated drugs, very effective for preventing cardiovascular complications. The rare presence of myalgia, with different incidence as reported by several studies, is one of the causes of lack of drug compliance. Also the different symptoms referred (myalgia, myopathy, rhabdomyolysis) and the lack of objectivity of each patient when referring to the symptoms, have created confusion in this matter. Associations between decreased vitamin D levels and increased risk of myopathy has been reported. Indeed, studies describing patients with vitamin D deficiency who are not compliant due to myalgia show that they become tolerant to the drugs once the vitamin is supplemented to desirable values. The presence of gene polymorphisms for enzymes that metabolize or transport statins is another factor clearly related to myopathy. Therefore, we should consider vitamin D deficiency and other conditions such as the simultaneous administration of drugs that are metabolized by the same cytochrome P450 pathway, or the presence of mentioned polymorphisms as a risk factor for developing myopathy due to statins. In conclusion, the finding that vitamin D deficiency is associated with statin myopathy, or is a risk factor its development, opens new perspectives for a large number of patients who leave this treatment due to this condition.*

**Key words:** vitamin D, statins, statin-related myopathy.

\* E-mail: [joseluismansur@yahoo.com.ar](mailto:joseluismansur@yahoo.com.ar)

Las estatinas son fármacos de probada eficacia en la prevención cardiovascular. Son habitualmente seguras y bien toleradas. A pesar de los beneficios comprobados, es frecuente una mala adherencia a su utilización. Se ha reportado que la miopatía o mialgia inducida por estatinas es el factor predominante asociado a bajo cumplimiento del tratamiento.<sup>1,2</sup>

Cerca de un 15-30% de los usuarios desarrollarán dolor musculoesquelético (en la literatura en inglés habitualmente referido como SIM: “mialgia inducida por estatinas”), como principal efecto adverso, lo que conduce al frecuente abandono del tratamiento. Su mecanismo de producción es desconocido, y como potenciales factores se incluyen la predisposición genética, una posible disfunción mitocondrial de la síntesis de coenzima Q o del colesterol o de ambos, y posibles interacciones medicamentosas con otros fármacos. Varios estudios recientes han sugerido que el déficit de vitamina D se asociaría a dolor inducido por estatinas, y que este podría ser reversible con la suplementación de vitamina D y la consiguiente normalización de los niveles séricos de vitamina D (25OHD).

Para mayores detalles sobre la fisiopatología de SIM se recomiendan otras revisiones.<sup>3</sup>

La incidencia de quejas sobre síntomas musculares en pacientes que usan estatinas varía entre los estudios, principalmente debido a las definiciones diferentes de miopatía. La revisión de Tomaszewski<sup>3</sup> sobre miopatías por estatinas aclara las definiciones de los distintos grados de afectación muscular. La miotoxicidad puede incluir “miopatía”, “mialgia”, “miositis” y “rabdomiólisis”.

“Miopatía”, definido como presencia de síntomas musculares con elevación de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK) por encima de 10 veces el valor máximo normal, ocurre en 5 pacientes por cada 100.000 personas/

año.<sup>4</sup> “Rabdomiólisis” incluye el valor de CPK mencionado con elevación de creatinina sérica y ocurre en 1,6 pacientes por 100.000 personas/año.<sup>5</sup> “Mialgia” es la presencia de dolor muscular, con CPK normal o levemente aumentada, y se observa en porcentajes muy variados en los distintos estudios, mientras que la elevación asintomática de CPK (menos de 10 veces el máximo normal) se reportó en 11-63% de los pacientes.<sup>6</sup>

### **Interacciones medicamentosas de estatinas y riesgo de miopatías**

La administración simultánea de fármacos que se metabolizan por la misma vía de citocromo P450 que utilizan algunas estatinas puede prolongar su vida media y producir síntomas de miopatía. Debe recordarse además que 25OHD comparte metabolismo a través de CYP3A4 con simvastatina, atorvastatina y lovastatina. En cambio, fluvastatina es metabolizada por CYP2C9, mientras que pravastatina y rosuvastatina no son significativamente metabolizadas por enzimas CYP. A pesar de estas diferencias, todas las estatinas son capaces de producir mialgias. La droga con mayor cantidad de interacciones es simvastatina (muy recetada por su menor precio). Esta droga se encuentra contraindicada por tal motivo, si se utilizan los inhibidores más potentes de CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, gemfibrozil, ciclosporina, danazol). En cambio, con inhibidores moderados de esta enzima (amiodarona, diltiazem, amlodipina, verapamilo) se aconseja la utilización cuidadosa de simvastatina no excediendo de 20 mg/día. Finalmente, los inhibidores “leves” de CYP3A4 (azitromicina, roxitromicina) pueden ser indicados en conjunto con simvastatina pero solo se recomienda precaución y vigilancia. Además, el jugo de pomelo es inhibidor de la enzima en la pared intestinal, aumenta notablemente el



nivel sérico de este fármaco, y se ha reportado miopatía por su consumo. Estas advertencias son solo válidas para simvastatina.<sup>7-9</sup>

### Polimorfismos genéticos y miopatía por estatinas

Numerosos trabajos se han publicado buscando saber si variantes genéticas en genes de las enzimas que metabolizan estatinas (CYP3A4/5, CYP2C8/9, CYP2D6, UGT1), genes relacionados con proteínas transportadoras de membrana (SLCO1B1, ABCB1, ABCG2) y genes relacionados con la farmacodinamia (CPT2, COQ2, RYR2) pueden influir en el desarrollo y la severidad de esta miopatía. Varias revisiones y metaanálisis han intentado aclarar este nuevo y fascinante tema. En su revisión de 2014, Talameh y Kitzmiller<sup>10</sup> concluyen que en caso de existir esa asociación sería diferente para cada estatina, y encuentran débil relación entre el polimorfismo más estudiado, el gen SLCO1B1 (*solute carrier organic anion transporter 1B1*) y simvastatina, pero mayor con pravastatina. El gen SLCO1B1 codifica al transportador OATP1B1 en la membrana del hepatocito, responsable de la captación de estatinas. Su polimorfismo T521C deriva en una sustitución Val-Ala que se asocia a menor función de transporte, mayor concentración de estatina en sangre y por ende mayor susceptibilidad a miopatía.<sup>11,12</sup> Comparados con la función "normal" del genotipo TT, los genotipos TC y CC tienen una función intermedia y disminuida.<sup>13</sup> Talameh y Kitzmiller plantean que son necesarios más estudios sobre CYP2D6\*4 y su relación con atorvastatina. Los metaanálisis de Hou y de Jiang<sup>14,15</sup> confirmaron relación entre la variante alélica C de SLCO1B1 y el riesgo de miopatía, y más aún en los casos de elevación de los valores de CPK por encima de 10 veces su límite superior o de rhabdomiólisis, pero solo en los pacientes con simvastatina, y no con atorvastatina.

Como veremos más adelante, también se ha intentado relacionar el nivel de vita-

mina D sérica con estos polimorfismos genéticos.<sup>16</sup>

Finalmente, también se publicó en un estudio sueco una relación entre miopatía por estatinas y polimorfismo TaqI del receptor de vitamina D (VDR) en el que los individuos homocigotas para el alelo C de TaqI (rs731236) tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar síntomas musculares (RR 4,37, 95% CI 1,9-10,1,  $p < 0,01$ ).<sup>17</sup>

### Miopatía por estatinas y déficit de vitamina D

Los receptores para la vitamina D (VDR) están presentes en el músculo, y el calcitriol regula múltiples vías en el sistema músculo esquelético. Se sabe desde hace tiempo que en pacientes con déficit muy severo de vitamina D (que causa osteomalacia o raquitismo) ocurren síntomas de debilidad muscular y dolor, y que la corrección de la deficiencia conduce a la desaparición de los síntomas musculares.

Recientemente, varios estudios han evaluado si un menor nivel sérico de 25OHD se asocia con un mayor riesgo de mialgias asociadas a estatinas, y otros han investigado si en pacientes con estos síntomas la suplementación con vitamina D produce mejor tolerancia.

En 2010 se publicó que –luego de tratar con vitamina D a 15 pacientes con severas mialgias y déficit de vitamina D (con dosis que variaban entre 1000 UI/d y 50.000 UI/semana según el grado de deficiencia)–, al retomar las estatinas disminuyeron los síntomas en 14 de ellos.<sup>16</sup> El nivel de vitamina D era menor de 30 ng/ml y superó ese nivel en todos, pasando de un promedio de  $17,8 \pm 2,7$  ng/ml a  $43,6 \pm 3,3$  ng/ml.

En 2011, Gupta y Thompson hicieron el primer metaanálisis sobre miopatía por estatinas y déficit de vitamina D y encontraron datos sugestivos pero escasos.<sup>18</sup> El mismo año, Glueck y colaboradores estudiaron a 150 personas<sup>19</sup> con miositis o mialgia por estati-

nas, que tenían 25OHD menor de 32 ng/ml; administraron vitamina D 50.000 U dos veces por semana durante 3 semanas, luego 1 vez por semana, y volvieron a usar estatinas luego de 3 semanas. Después de 8 meses, 131/150 (87%) la toleraban. La 25OHD se elevó de 21 a 40 ng/ml y era mayor de 32 ng/ml en el 78%.

Otros estudios “de asociación” habían encontrado relación entre miopatía por estatinas y déficit de vitamina D<sup>20-22</sup> o corrección de los síntomas,<sup>23-25</sup> pero otros no.<sup>26,27</sup>

En 2014 se evaluó retrospectivamente la incidencia de miopatía en hombres que recibían una dosis de 80 mg/día de simvastatina.<sup>28</sup> Reportaron mialgia 50 sujetos sobre 450 (11,1%) y rabdomiólisis solo 1 (0,22%). El nivel de vitamina D fue menor en los que tuvieron mialgias (26,2 vs. 36,3 ng/ml, (p=0,0003), por lo que los autores sugirieron corrección del nivel de la vitamina antes de iniciar este tratamiento.

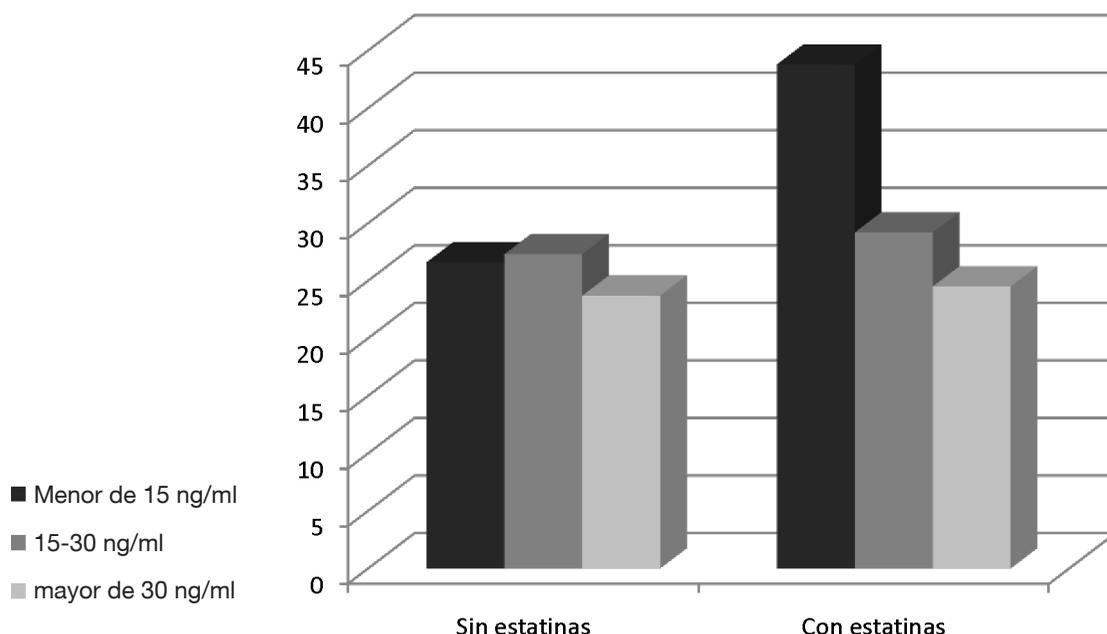
Ese año una revisión<sup>29</sup> analizó retrospectivamente a más de 5000 sujetos de atención primaria de Pensilvania, de los cuales 1160 tomaban estatinas (atorvastatina en el 60% y simvastatina en el 29%). La vitamina D inicial se dividió en cuartiles (menor de 10, 11-20, 21-30 y más de 30 ng/ml). Reportan mialgias (SIM) en el 24% de ellos. La incidencia de SIM en cada cuartile fue 32,3, 21,5, 18,3 y 14,6%, respectivamente. El menor cuartile se asoció a riesgo de SIM de 1,21 comparado con el mayor cuartile (p=0,001). Un valor de corte menor de 15 ng/ml mostró en ese estudio un valor predictivo positivo y negativo de SIM de 81 y 90, respectivamente, por lo que concluyen que ese es un valor de corte de alto poder predictivo de SIM. Los autores plantean que el mecanismo de SIM no resulta claro y que podría deberse a reducción de coenzima Q10 en las mitocondrias de los músculos, y este efecto sería secundario a la inhibición de la vía de mevalonato por las estatinas.<sup>30</sup>

Un año después Morioka y colaboradores<sup>31</sup> utilizaron los datos de la encuesta NHANES de una década atrás, donde sujetos auto-

respondían si utilizaban estatinas y si habían tenido síntomas musculoesqueléticos. Entre 5907 participantes de más de 40 años, el nivel de 25OHD no difería entre los que reportaron que en el último mes habían tomado vitamina D y los que no lo hicieron (23,6 ng/ml). No se mencionaban dosis ni tiempo de uso. Antes de separarlos por el nivel de vitamina D se encontró dolor muscular en 30,5% de los usuarios de estatinas y en el 26,3% de los no usuarios. Hallaron que la prevalencia de dolor fue similar en usuarios y no usuarios si tenían vitamina D entre 15 y 30 ng/ml, o más de 30 ng/ml, pero diferente en los pacientes con menos de 15 ng/ml, grupo en el que era casi el doble (OR:1,90). La prevalencia de dolor en los que tenían menos de 15 ng/ml fue 43,8% entre los usuarios de estatinas, comparado con un 27% en los no usuarios (p=0,005). Finalmente, los individuos con menos de 15 ng/ml –si usaban estatinas– tenían un RR de dolor de 2,15 comparado con los no usuarios (Figura 1).

Luego Khayznikov y colaboradores<sup>32</sup> administraron vitamina D a 74 hombres y 72 mujeres que habían suspendido las estatinas por mialgia, miositis, miopatía o mionecrosis, y que tenían un nivel de 25 OHD menor de 32 ng/ml (mediana: 23 ng/ml), en una dosis de 50.000 UI/semana (en el 58% de los casos) o de 100.000 UI/semana en el resto. A los 6, 12 y 24 meses, la vitamina D llegó a 53, 53 y 55 ng/ml y se normalizó en el 90% de los casos; disminuyeron el LDL colesterol de 167 mg/dl a 90 mg/dl y permanecieron libres de síntomas el 88%, el 91% y el 95% de los pacientes previamente intolerantes, al reiniciar tratamiento con estatinas, a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente.

Otro metaanálisis de 2015 incluyó 7 estudios con 2420 pacientes tratados con estatinas divididos en subgrupos con mialgias (n=666) o sin ellas (n=1754). El nivel de vitamina D fue de 28,4±13,80 ng/ml y 34,86±11,63 ng/ml, respectivamente, por lo cual concluyeron que el



**Figura 1.** Prevalencia de dolor muscular en usuarios y en no usuarios de estatinas según el nivel de 25OHD.

menor nivel se asocia a mialgias en pacientes bajo estatinas,<sup>33</sup> coincidiendo con una revisión de Pereda y Nishishinyab.<sup>34</sup>

En 2016, Riche confirmó estos datos al presentar que en sus pacientes una vitamina D deficiente se asociaba a miopatía por estatinas y que, administrándola a los que tenían menos de 20 ng/ml, les mejoraba la tolerancia.<sup>35</sup>

Finalmente, en 2017, Taylor y colaboradores no encontraron menos vitamina D en pacientes con miopatía comparados con los asintomáticos que utilizaban simvastatina.<sup>36</sup>

Como se observa, no todos los estudios llegan a iguales conclusiones, pero parece haber por un lado asociación entre deficiencia de vitamina D y dolor musculoesquelético en los usuarios de estatinas, y por otro mejoría o desaparición de síntomas con suplementación adecuada permitiendo continuar o reiniciar el tratamiento. Una de las limitaciones de los estudios es que los puntos finales (mialgia, miositis, miopatía) son subjetivos.

Los mecanismos no resultan claros. Pero sin duda la deficiencia grave de vitamina D se ha asociado con síntomas de músculo proximal y atrofia de las fibras musculares de contracción rápida tipo II,<sup>37</sup> que son el mismo tipo de fibra muscular implicada en la mialgia/miopatía con estatinas.<sup>38</sup> Por lo tanto, la combinación de dos estados –el uso de estatinas y la deficiencia de vitamina D– pueden desencadenar sinérgicamente efectos adversos en estas fibras, lo que aumenta el riesgo de lesión o dolor musculoesquelético con el uso de estatinas.

Como muchos pacientes con déficit de vitamina D, son totalmente asintomáticos (independientemente de si son usuarios o no de estatinas), es posible que debamos considerarlo como un factor de riesgo para desarrollar miopatía por estatinas. También, como ya explicamos, la susceptibilidad puede ser genética por la presencia de polimorfismos en los pacientes afectados.

En conclusión, el hallazgo de que tener deficiencia de vitamina D se asocia a miopatía por estatinas, o que es un factor de riesgo para desarrollarla, abre nuevas perspectivas para un enorme número de pacientes que abandonan el tratamiento debido a esta patología.

**Conflicto de intereses:** disertante de laboratorios TRB Pharma y Raffo

Recibido: febrero 2018.

Aceptado: mayo 2018.

## Referencias

1. Garavalia L, Garavalia B, Spertus JA, Decker C. Exploring patients' reasons for discontinuance of heart medications. *J Cardiovasc Nurs* 2009; 24:371-9.
2. Fung V, Sinclair F, Wang H, et al. Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *Perm J* 2010; 14:4-10.
3. Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep* 2011; 63:859-66.
4. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A): 89C-94C.
5. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C-60C.
6. Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 67-73.
7. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Statins and CYP Interactions. *Prescriber Update* 2014; 35:12-3.
8. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7:267-86.
9. Reddy P, Ellington D, Zhu Y, et al. Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72:434-41.
10. Talameh JA, Kitzmiller JP. Pharmacogenetics of statin-induced myopathy: a focused review of the clinical translation of pharmacokinetic genetic variants. *Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2014; 5:128.
11. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011; 63:157-81.
12. Wilke R, Ramsey L, Johnson S, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:112-7.
13. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96:423-8.
14. Hou Q, Li S, Li L, Li Y, Sun X, Tian H. Association Between SLCO1B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(37):e1268.
15. Jiang J, Tang Q, Feng J, et al. Association between SLCO1B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus* 2016 ; 5:1368.
16. Linde R, Peng L, Desai M, Feldman D. The role of vitamin D and SLCO1B1\*5 gene polymorphism in statin-associated myalgias. *Dermatoendocrinol* 2010; 2:77-84.
17. Ovesjö ML, Skilving I, Bergman P, Rane A, Ekström L, Björkhem-Bergman L. Low vitamin



- D levels and genetic polymorphism in the vitamin D receptor are associated with increased risk of statin-induced myopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118(3):214-8.
18. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011; 215(1):23-9.
  19. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1683-90.
  20. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D insufficiency - A novel mechanism of statin-induced myalgia? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:154-5.
  17. Lee P. Vitamin D insufficiency- a novel mechanism of statin induced myalgia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(1): 154-5.
  21. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels are associated with reversible myositis-myalgia in statin treated patients. *Transl Res* 2009; 153(1):11-6.
  22. Duell PB, Connor WE. Vitamin D deficiency is associated with myalgias in hyperlipidemic subjects taking statins. *Circulation* 2008; 118:1047-56.
  23. Fang S, Wu J. Resolution of statin-induced myalgias by correcting vitamin D deficiency. *South Med J* 2011; 104:380.
  24. Bell DS. Resolution of statin-induced myalgias by correcting vitamin D deficiency. *South Med J* 2010; 103:690-2.
  25. Bittner V, Wenger NK, Waters DD, DeMicco DA, Messig M, LaRosa JC. Vitamin D levels are not related to myalgia in statin-treated patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:A177.E1659.
  26. Kurnik D, Hochman I, Vesterman-Landes J, et al. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:36-41.
  27. Riphagen IJ, van der Veer E, Muskiet FA, DeJongste MJ. Myopathy during statin therapy in the daily practice of an outpatient cardiology clinic: prevalence, predictors and relation with vitamin D. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:1247-52.
  28. Mergenhagen K, Ott M, Heckman K, Rubin LM, Kellick K. Low vitamin D as a risk factor for the development of myalgia in patients taking high-dose simvastatin: A retrospective review. *Clin Ther* 2014; 36:770-7.
  29. Palamaner S, Shantha G, Ramos J, Thomas-Hemak L, Pancholy SB. Association of vitamin D and incident statin induced myalgia - a retrospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9(2):e88877.
  30. DiNicolantonio JJ. CoQ10 and L-carnitine for statin myalgia? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10:1329-33.
  31. Morioka TY, Lee AJ, Bertisch S, Buettner C. Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: a population based study. *Atherosclerosis* 2015; 238:77-82.
  32. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, Kumar A, Wang P, Glueck CJ.. Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis can in most cases be safely resolved by vitamin D supplementation. *N Am J Med Sci* 2015; 7(3):86-93.
  33. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, ; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2,420 patients. *Int J Cardiol* 2015 15; 178:111-6.
  34. Pereda CA, Nishishinyab MB. ¿Existe relación entre los niveles séricos de vitamina D (25OHD) y el dolor musculoesquelético relacionado con la ingesta de estatinas? (Revisión sistemática). *Reumatol Clin* 2016; 12(6):331-5.
  35. Riche KD, Arnall J, Rieser K, East HE, Riche DM. Impact of vitamin D status on statin-induced myopathy *J Clin Transl Endocrinol* 2016 23(6):56-9.

36. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. Low vitamin D does not predict statin associated muscle symptoms but is associated with transient increases in muscle damage and pain. *Atherosclerosis* 2017; 256:100-4.
37. Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Japon* 1979; 26:65-72.
38. Waclawik AJ, Lindal S, Engel AG. Experimental lovastatin myopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:5429.

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

## STATINS AND BONE HEALTH: A MINI REVIEW

Leslie R. Morse,<sup>1,2\*</sup> Jennifer Coker,<sup>1</sup> Ricardo A. Battaglini<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rocky Mountain Regional Spinal Injury System, Craig Rehabilitation Hospital, Englewood, Colorado, United States of America. <sup>2</sup> Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, United States of America.

### Abstract

Statins are a widely prescribed class of medications that inhibit similar pathways as the anti-resorptive bisphosphonate drugs. Statins target the mevalonate pathway by blocking HMG-CoA reductase. Several recent meta-analyses concluded statins are osteoprotective in the general population. Here we present current literature exploring the mechanisms underlying the putative osteoprotective effects of statins. We also review recent clinical studies, ranging from observational cohort studies to randomized clinical trials, testing the effect of statins on bone health in various populations.

**Key words:** statins; bone loss, fracture healing.

### Resumen

#### **ESTATINAS Y SALUD ÓSEA: UNA MINIREVISIÓN**

*Las estatinas son un grupo de drogas prescritas en forma habitual, con la capacidad de bloquear vías de señalización similares a las inhibidas por los amino-bisfosfonatos. Las estatinas inhiben la vía del mevalonato, a través del bloqueo de diferentes enzimas. Varios meta-análisis recientes llevaron a la conclusión de que las estatinas tienen capacidad osteoprotectora en la población general. En esta revisión presentamos la literatura actual describiendo los mecanismos que subyacen en el potencial efecto osteoprotector de las estatinas, como así también estudios observacionales y clínicos aleatorizados sobre el efecto de estatinas en la salud ósea en diversas poblaciones.*

**Palabras clave:** estatinas, pérdida de masa ósea, reparación de fracturas.

### Statins and bone metabolism

Bisphosphonates are commonly used to treat osteoporosis and reduce fracture risk in the general population. They inhibit osteoclast activity by blocking the farnesyl diphosphate synthase in the mevalonate pathway. Statins are another widely prescribed class of medications that also inhibit the mevalonate pathway by blocking HMG-CoA reductase. Substantial

clinical trials data demonstrate statin safety and efficacy in both men and women. The statin effect on bone metabolism was originally discovered by screening for agents that activate the promoter of the bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in mice.<sup>1</sup> An elegant series of experiments confirmed that statins increase expression of BMP-2, a protein critical for bone formation, in rodent and *in vitro* studies.<sup>1</sup>

\* E-mail: [lmorse@craighospital.org](mailto:lmorse@craighospital.org)



The osteogenic activity of statins has been attributed to both activation and inhibition of Ras/Rho family small G proteins. Inhibition of downstream products of mevalonic acid, including farnesylpyrophosphate and geranylgeranylpyrophosphate, indirectly blocks farnesylation and/or geranylgeranylation of small G proteins. Small G proteins regulate gene expression, cytokine production, and vesicular trafficking. While FDA-approved to treat dyslipidemia, there is *in vitro* evidence that statins simultaneously inhibit osteoclast activity, inhibit osteoblast apoptosis, and stimulate osteoblast activity.<sup>1-5</sup> The resulting osteogenic stimulus is one of many pleiotropic effects that have been reported with statin use.<sup>6,7</sup> This combined antiresorptive/osteoblastic action is attributed to statins but not bisphosphonates. Different statin doses may preferentially affect specific small G proteins with different effects on bone cell activities. Statins have low bioavailability in bone, but lipophilic statins may have greater capacity to enter bone cells than hydrophilic statins.<sup>4</sup> Table 1 lists commonly prescribed hydrophilic and lipophilic statins.

**Table 1.** Commonly Prescribed Statins

Lipophilic Statins	Hydrophilic Statins
Atorvastatin (Lipitor)	Rosuvastatin (Crestor)
Lovastatin (Mevacor)	Pravastatin (Pravachol)
Simvastatin (Zocor)	Pitavastatin (Livalo)
	Fluvastatin (Lescol)

### Statins, bone density, and bone loss

To date, translation of the statin/bone *in vitro* and rodent findings has been mostly conducted in observational and cohort studies. A positive association between lipophilic statin use and bone density has been reported in cross-sectional studies of post-menopausal women<sup>8</sup> and older men.<sup>9</sup> Oral statin use was associated with greater bone density in 1003 postmenopausal women living in the UK assessed in the population-based cohort Chingford study.<sup>8</sup> The Con-

cord Health and Aging in Men Project (CHAMP) reported statin use was associated with higher bone mineral density at the hip in 1,705 men age 70-97 from Sydney Australia. This effect was associated with use of lipophilic statins as opposed to hydrophilic statins, possibly due to the greater bioavailability of lipophilic statins in the bone microenvironment.<sup>10</sup>

However, there is controversy in the literature regarding statin use and longitudinal change in bone density. A one-year randomized controlled trial (RCT) of 40 mg simvastatin failed to demonstrate significant increases in bone density in post-menopausal women with no known hypercholesterolemia at study entry.<sup>11</sup> Similarly, an 8-week course of 20 mg daily atorvastatin did not cause significant changes in markers of bone turnover in post-menopausal women compared to placebo.<sup>12</sup> However, the remodeling index (ratio of C-telopeptide to osteocalcin) was reduced suggesting reduced bone resorption compared to formation. This effect was seen only in participants age 62 or older in the atorvastatin group, suggesting an age-dependent effect of statins on bone turnover. An anabolic bone effect was reported in hypercholesterolemic post-menopausal women taking 40 mg of simvastatin for one year<sup>13</sup> or two years.<sup>14</sup> Similarly, lipophilic statin use for one year or more mitigated bone loss over a mean period of 21 months in 152 men and women with spinal cord injury (SCI) enrolled in the Fracture Risk after SCI (FRASCI) longitudinal cohort study.<sup>15</sup> A retrospective chart review of 69 Korean men and women with diabetes mellitus and 33 healthy controls suggested that statin treatment for 15 months increased bone density at the femoral neck.<sup>16</sup>

Statin use has also been associated with decreased risk of hip fracture<sup>17</sup> and vertebral fracture<sup>18</sup> in a dose-dependent fashion. Long-term statin use was associated with 50% lower vertebral fracture risk in 3,105 men and 4,878 women age 55 or older enrolled in the Rotterdam study.<sup>18</sup> Statin use was associated with reduced risk of hip fracture in 6,660 participants with hip

fracture and 33,274 gender- and age-matched population controls enrolled in a Danish population-based case-control study.<sup>17</sup> Similarly, the Geelong osteoporosis study reported a 60% reduction in fracture risk associated with statin use in 1,375 Australian women age 50-95. These findings are consistent with recent meta-analyses that conclude that statins maintain and improve bone density in the general population and recommend prospective RCTs to confirm this in different populations.<sup>19,20</sup>

### Statins and fracture healing

In addition to the putative osteogenic effects, statins may also promote fracture healing. In a mouse femur fracture model, simvastatin (120 mg/kg oral dose) treatment increased callous size by 53% and the force required to break bone by 63% in 41 male mice compared to untreated controls.<sup>21,22</sup> Consistent with these findings, a 5-day course of transdermal lovastatin dosed at 10-fold the oral dose accelerated fracture healing in a mouse fracture model by enhancing generation of nitric oxide by bone cells.<sup>23</sup> These findings have been confirmed in multiple studies with more recent focus on novel drug formulations to improve targeting of system statins to the site of fracture, including simvastatin nanoparticles and pro-drug micelles.<sup>25,26</sup>

### References

1. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286(5446):1946-9.
2. Ghosh-Choudhury N, Mandal CC, and Choudhury GG. Statin-induced Ras activation integrates the phosphatidylinositol 3-kinase signal to Akt and MAPK for bone morphogenetic protein-2 expression in osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 2007; 282(7):4983-93.
3. Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, Shimokawa H, Kaibuchi K, Iwamoto Y, et al. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expression

### Conclusions

Bisphosphonates are commonly prescribed to treat osteoporosis and inhibit osteoclast activity by blocking the farnesyl-diphosphate synthase in the mevalonate pathway. Statins are another widely prescribed class of medications that also inhibit the mevalonate pathway by blocking HMG-CoA reductase. Several recent meta-analyses concluded statins are osteoprotective in the general population and recommend RCTs to determine the efficacy of statins to prevent bone loss or promote bone regeneration in various populations. Preclinical evidence also supports future clinical trials testing statins to promote fracture healing.

### Disclosures

All authors have no conflicts of interest.

This study received support from: The Department of Education, NIDILRR (90SI5015-01-00 LRM and JC) and the NIH (R01 AR064793-01A1 RABand LRM and HD056721 to LRM). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

Recibido: abril 2018.

Aceptado: junio 2018.

- by inhibition of Rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287(2):337-42.
4. Ruan F, Zheng Q, and Wang J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Biosci Rep* 2012; 32(6):511-9.
5. Woo JT, Kasai S, Stern PH, and Nagai K. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of pre-fusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4):650-62.
6. Bolli R, and Dawn B. The cornucopia of "pleiotropic" actions of statins: myogenesis as a



- new mechanism for statin-induced benefits? *Circ Res* 2009; 104(2):144-6.
7. Egom EE, Rose RA, Neyses L, Soran H, Cleland JG, and Mamas MA. Activation of sphingosine-1-phosphate signalling as a potential underlying mechanism of the pleiotropic effects of statin therapy. *Crit Rev Cl Lab Sci* 2013; 50(3):79-89.
  8. Edwards CJ, Hart DJ, and Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355(9222):2218-9.
  9. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Seibel MJ, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Lifestyle factors, medications, and disease influence bone mineral density in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2011; 22(9):2421-37.
  10. Bauer DC. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2003; 14(4):273-82.
  11. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5):737-44.
  12. Berthold HK, Unverdorben S, Zittermann A, Degenhardt R, Baumeister B, Unverdorben M, et al. Age-dependent effects of atorvastatin on biochemical bone turnover markers: a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15(6):459-67.
  13. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003; 32(4):427-33.
  14. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism* 2004; 53(6):744-8.
  15. Morse LR, Nguyen N, Battaglini RA, Guarino AJ, Gagnon DR, Zafonte R, et al. Wheelchair use and lipophilic statin medications may influence bone loss in chronic spinal cord injury: findings from the FRASCI-bone loss study. *Osteoporos Int* 2016; 27(12):3503-11.
  16. Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, and Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):1137-42.
  17. Rejnmark L, Vestergaard P, and Mosekilde L. Statin but not non-statin lipid-lowering drugs decrease fracture risk: a nation-wide case-control study. *Calcif Tissue Int* 2006; 79(1):27-36.
  18. Schoofs MW, Sturkenboom MC, van der Klift M, Hofman A, Pols HA, and Stricker BH. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2004; 19(9):1525-30.
  19. Liu J, Zhu LP, Yang XL, Huang HL, and Ye DQ. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: a meta-analysis. *Bone* 2013; 54(1):151-6.
  20. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, and Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007; 40(6):1581-7.
  21. Skoglund B, and Aspenberg P. Locally applied Simvastatin improves fracture healing in mice. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8:98.
  22. Skoglund B, Forslund C, and Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11):2004-8.
  23. Gutierrez GE, Edwards JR, Garrett IR, Nyman JS, McCluskey B, Rossini G, et al. Transder-

- mal lovastatin enhances fracture repair in rats. *J Bone Miner Res* 2008; 23(11):1722-30.
24. Garrett IR, Gutierrez GE, Rossini G, Nyman J, McCluskey B, Flores A, et al. Locally delivered lovastatin nanoparticles enhance fracture healing in rats. *J Orthop Res* 2007; 25(10):1351-7.
25. Jia Z, Zhang Y, Chen YH, Dusad A, Yuan H, Ren K, et al. Simvastatin prodrug micelles target fracture and improve healing. *J Control Release* 2015; 200:23-34.
26. Zhang Y, Jia Z, Yuan H, Dusad A, Ren K, Wei X, et al. The Evaluation of Therapeutic Efficacy and Safety Profile of Simvastatin Prodrug Micelles in a Closed Fracture Mouse Model. *Pharm Res* 2016; 33(8):1959-71.

REPORTE DE CASOS / Case report

## CASO CLÍNICO: HIPOFOSFATASIA DE LA NIÑEZ. SEGUIMIENTO CLÍNICO

Mariana Seijo<sup>1\*</sup>, Beatriz Oliveri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. INIGEM (CONICET - Universidad de Buenos Aires). Facultad de Farmacia y Bioquímica - Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

La hipofosfatasa (HP) es una enfermedad congénita, causada por mutaciones con pérdida de función en el gen ALPL que codifica la isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina (TNSALP). Su expresión clínica es muy variable, desde casos de muerte intraútero por alteración grave de la mineralización ósea, hasta casos solo con caída prematura de la dentición. Se presenta el caso clínico de un varón al que se le diagnosticó odontohipofosfatasa a los 30 meses por pérdida temprana de piezas dentarias y niveles anormalmente bajos de fosfatasa alcalina, sin signos de raquitismo ni deformidades óseas. Durante su seguimiento, hasta los 13 años, presentó síntomas compatibles con HP infantil leve, como cansancio al caminar, incoordinación en la marcha y dolor en miembros inferiores que aumentaban con la actividad física. Ante la aparición de edema bimaleolar y poca respuesta al tratamiento con calcitonina y antiinflamatorios, se descartaron patologías infecciosas o reumáticas o ambas y se diagnosticó, por biopsia de tibia y peroné, periostitis sin detección de cristales de pirofosfato. Los controles radiológicos durante su evolución mostraron ensanchamiento metafisario en muñeca, falta de remodelado de metacarpianos, hojaldrado perióstico en tibia y peroné e hipomineralización en metáfisis tibiales, con

“lenguas radiolúcidas” características de HP. Como conclusión, la hipofosfatasa debe considerarse como una entidad clínica para descartar en niños que presentan pérdida temprana de dientes. La presencia de este cuadro clínico es en general suficiente para realizar el diagnóstico de HP de la niñez.

**Palabras clave:** hipofosfatasa, pérdida prematura de dientes, isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea, infancia.

### Abstract

**CLINICAL CASE: CHILDHOOD HYPOPHOSPHATASIA. CLINICAL FOLLOW-UP**  
*Hypophosphatasia (HP) is a congenital disease, caused by mutations with loss of function in the gene ALPL that encodes the non-specific tissue isoenzyme of alkaline phosphatase (TNSALP). Its clinical expression displays considerable variability, from cases of intrauterine death due to severe alteration of bone mineralization, to cases with only early loss of teeth. We report the case of a male, diagnosed as odontohypophosphatasia at 30 months of age due to early loss of teeth and abnormally low levels of alkaline phosphatase, without signs of rickets or bone deformities. During follow-up, up to 13 years of age, he presented symptoms consistent with mild infantile HP such as tiredness when walking, lack of*

\*E-mail: [seijomarianita@gmail.com](mailto:seijomarianita@gmail.com)

*gait coordination, and pain in lower limbs, especially after physical activity. Due to the appearance of bimalleolar edema and poor response to treatment with calcitonin and anti-inflammatory drugs, infectious and / or rheumatic pathologies were ruled out. Periostitis without pyrophosphate crystal detection was diagnosed by tibial and fibular biopsy.*

*Radiological controls during follow up showed metaphyseal wrist enlargement, lack of remodeling of metacarpals, periosteal flaking in the*

*tibia and fibula and hypomineralization in the tibial metaphysis, with "radiolucent tongues"; characteristic of HP. In conclusion, hypophosphatasia should be considered as a clinical entity in children who present early loss of teeth. The presentation of this clinical case is generally sufficient to make the diagnosis of childhood HP.*

**Key words:** *hypophosphatasia, premature loss of teeth, non-specific isoenzyme of alkaline phosphatase tissue, bone alkaline phosphatase, childhood.*

## Introducción

La hipofosfatasa (HP) es una enfermedad hereditaria metabólica ósea causada por mutaciones con pérdida de función en el gen ALPL que codifica la isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina (TNSALP). Hasta el momento se han encontrado más de 300 mutaciones de la TNSALP.<sup>1,2</sup> La alteración de la función de TNSALP se refleja en niveles plasmáticos disminuidos de la fosfatasa alcalina (FA).<sup>3</sup> El diagnóstico de esta enfermedad está basado en los hallazgos clínicos y radiológicos junto con valores bajos de FA en sangre y se completa con el análisis genético. La deficiencia de TNSALP también conduce a elevadas concentraciones de algunos sustratos urinarios y plasmáticos que pueden usarse como marcadores de diagnóstico. Estos biomarcadores incluyen pirofosfato orgánico (PPI), piridoxal-5'-fosfato (PLP) y fosfoetanolamina (PEA). La acumulación de PPI, por déficit de la actividad de pirofosfatasa de la TNSALP, altera la formación de los cristales de hidroxiapatita, inhibiendo la mineralización ósea y causando aumento de los niveles circulantes de calcio y fósforo.<sup>2,4</sup> La expresión clínica es muy variable, desde casos de muerte intraútero por alteración grave de la mineralización ósea, hasta pacientes con caída temprana de la dentición exclusivamente. Pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas esqueléticos: pérdida prematura de dientes, dolor óseo, raquitismo,

craneosinostosis, deformidades esqueléticas, fracturas y espolones osteocondrales.<sup>5</sup> En las formas más severas, las manifestaciones extraesqueléticas incluyen compromiso respiratorio, convulsiones, alteración de la movilidad y retraso del crecimiento y desarrollo.<sup>6-9</sup> Existen cinco formas diferentes de hipofosfatasa: perinatal letal y benigna, infantil, del niño o juvenil, del adulto y la odontohipofosfatasa.<sup>3</sup> La mayoría de los casos perinatales e infantiles tienen un patrón de herencia autosómica recesiva, mientras que las formas que aparecen en la niñez o adultez pueden tener tanto un patrón de herencia autosómica dominante como recesiva.<sup>10</sup>

La odontohipofosfatasa (odontoHP) se caracteriza por síntomas o manifestaciones odontológicas aisladas, siendo esta entidad el espectro más leve de las HP. El diagnóstico de odontoHP se realiza sobre la base de la pérdida no traumática de piezas dentales asociadas a las características bioquímicas de la HP. Las anomalías frecuentemente observadas en esta entidad clínica incluyen la formación anormal del cemento y del esmalte, aumento de los espacios pulpares y pérdida prematura de dientes primarios.<sup>11</sup> El diagnóstico de odontoHP se realiza sobre la base de la pérdida temprana no traumática de piezas dentales, sin signos clínicos ni radiológicos de HP, asociado a leve disminución de la FA o al aumento de los precursores de las FA o a una combinación de ambos.<sup>11</sup>



Los síntomas odontológicos aparecen temprano y una determinación de FA en el momento del inicio de la sintomatología realiza el diagnóstico de la enfermedad.<sup>11</sup>

Se describe a continuación el caso clínico de un paciente con HP del niño cuyos signos clínicos comenzaron a la edad de 2 años y 6 meses con caída prematura de los dientes, y su seguimiento a 10 años.

### Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 2 años y 6 meses de edad con diagnóstico presuntivo de odontoHP, derivado para su evaluación ósea. Como antecedente había presentado a los 18 meses pérdida de un incisivo inferior central sin traumatismo previo, y posteriormente la pérdida de 6 piezas dentarias más. Se descartaron los diagnósticos de leucemia e histiocitosis. La anatomía patológica (AP) de la pieza dentaria informó: pieza dentaria con superficie acementaria, compatible con hipofosfatasa. Como antecedente familiar, una tía paterna había sufrido pérdida de piezas dentarias en la infancia. Al examen físico presentaba: talla: 89 cm (percentilo: 52) y peso: 13,9 kg (percentilo: 50) y no tenía deformidades óseas. En los estudios radiológicos se descartaron signos de raquitismo y la radiografía de cráneo no presentaba signos de craneoestenosis. Los valores de laboratorio en ese momento fueron: calcemia: 9,7 mg% (VR: 8,9-10,5 mg%); fosfatemia: 7,1 mg% (VR: 4,0-6,2 mg%); FA: 40 UI/L (VR: 100-400 UI/L) y calciuria de 3,6 mg/kg/día (VR:<4 mg/kg/día).

A los tres años y medio ya había perdido 8 incisivos y el premolar izquierdo inferior. Recibía fluoruro de sodio en gotas diarias, dieta láctea habitual para su edad y, por su patología de base, no recibía suplementación con vitamina D (VD). En esta etapa, el paciente refería cansancio al caminar e incoordinación en la marcha. A los 4 años comenzó con disfunción de la motricidad fina y del lenguaje, momento en que se le diagnosticó disfunción cerebral mínima, e inició tratamiento con una psicomotricista.

A los 5 años y medio inició tratamientos odontológicos para colocar prótesis dentales y se le realizaron topicaciones de flúor cada 3 meses. En la radiografía de mano y muñeca realizada a los 5 años y 6 meses de edad se observa ausencia de la cintura diafisaria de los huesos del metacarpo que presentan superficie irregular con zonas radiolúcidas y corticales finas (Figura 1). A los 6 años y medio se le diagnosticó epilepsia parcial simple y se le indicó tratamiento con carbamazepina, cuya dosis fue ajustada por el neurólogo durante todo el período de seguimiento.

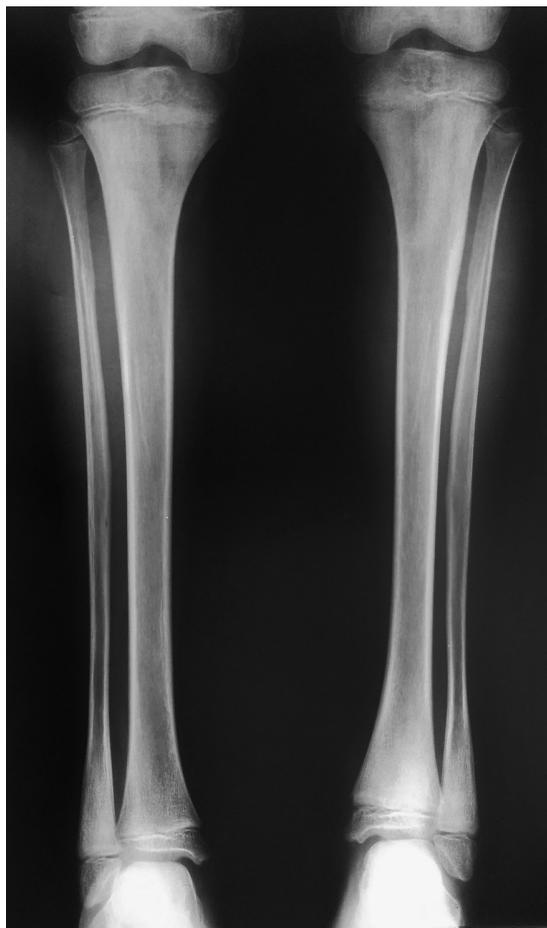
### Manifestaciones osteoarticulares

A los 7 años y medio presentó dolor en miembros inferiores (mayor intensidad en tobillos) al caminar, correr o jugar a la pelota, con edema bimaleolar y sin signos de flogosis. Se descartó patología infecciosa y reumática.



**Figura 1.** En radiografía de mano y muñeca realizada a los 5 años y 6 meses de edad se observa ausencia de la cintura diafisaria de los huesos del metacarpo que presentan superficie irregular con zonas radiolúcidas y corticales finas.

En las radiografías de miembros inferiores realizadas a los 7 años de edad se observan en tibia y peroné zonas radiolúcidas metafisarias proximales descritas en la HP como “lenguas metafisarias radiolúcidas” y hojaldrado del periostio, signo de periostitis (Figura 2). En el centellograma óseo se evidenció hipercaptación en tobillo derecho. Se indicó reposo, férula de yeso y antiinflamatorios sin resolución del cuadro. A los 9 años, al continuar el cuadro se realizó biopsia ósea de tibia y peroné que fue informada como periostitis. Debido al dolor, el paciente comenzó tratamiento con calcitonina nasal 50 UI/día, terapia física y antiinflamatorios no esteroides (talni-



**Figura 2.** En radiografías de miembros inferiores realizadas a los 7 años de edad se observan, en tibia y peroné, zonas radiolúcidas metafisarias proximales descritas como “lenguas metafisarias radiolúcidas” y hojaldrado del periostio, signo de periostitis.

flumato). Se suplementó con VD por hallarse valores de deficiencia severa de VD (valor de 25 hidroxivitamina D [25OHD] =10 ng/ml). La sintomatología continuó y durante este período siguió con tratamiento con calcitonina, VD y alternativamente ibuprofeno, indometacina, sales de magnesio y complejo vitamínico B, con respuesta parcial del dolor. A los 12 años se repitió la biopsia centrándose en la posibilidad de artropatía por cristales de PPI; la AP arrojó nuevamente periostitis.

Durante todo este período y hasta el control de 13 años, mantuvo su peso y talla en percentilos normales para la edad. La densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y esqueleto total fue normal para la edad, aunque debajo del promedio (Z-score entre -0,5 y -1,5), durante el período prepuberal. Durante el desarrollo puberal, la DMO de columna lumbar se incrementó significativamente, alcanzado valores de Z-score =+1, 0.

#### ***Evolución de los parámetros bioquímicos***

Entre los 2 años y medio y los 12 años, el paciente presentó valores de calcemia entre 9,3-10,4 mg%; un valor aumentado de fosfatemia al momento de la primera consulta (7,1 mg%) que luego descendió y se mantuvo en valores entre 4,2-6,2 mg%; y calciuria con valores entre 1,1-3,6 mg/kg/día, con excepción de un incremento a los 10 años de 5,8 mg/kg/día, probablemente relacionado con un valor elevado de 25OHD (52 ng/ml), bajo la suplementación con VD, indicada por deficiencia grave. La FA se mantuvo en valores disminuidos entre 17 y 41 UI/L hasta los 11 años. Se observó llamativamente aumento de los niveles de FA, coincidente con el comienzo del desarrollo puberal, a valores normales bajos (en un rango entre 126-206 UI/L) entre los 11 y 12 años (VR etapa puberal: 100-792 UI/L). La determinación urinaria de PEA mostró un valor de 1895  $\mu\text{mol/l}$  (VR: 18-150  $\mu\text{mol/l}$ ).

Los niveles de 25OHD oscilaron entre 10-32 ng/ml con un valor aumentado de 52 ng/ml,



expresado previamente. La hormona paratiroidea medio molecular (PTHmm) se encontró en valores entre 60-80 pg/ml (VR: 20-100 pg/ml).

Se solicitaron marcadores de remodelado óseo observando, en sangre, niveles de fosfatasa alcalina ósea (FAO) entre 10 y 20 UI/L hasta los 11 años y entre 42 y 90 entre los 11 y 12 años (VR: 32-408 UI/L). En orina se determinaron: telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I (CTX) entre los 9 y 10 años con valores entre 876 y 1623  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  creatinina (VR P1 prepuberal: 400-2500  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  creatinina) y a los 11 años valores entre 708 y 1320  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  creatinina (VR P2: 700-1700  $\mu\text{g}/\text{mmol}$  creatinina); e hidroxiprolina entre los 5 y 12 años con valores entre 81 y 113 mg/g creatinina (VR: 66-130 mg/g creatinina).

## Discusión

Se describe la evolución de un paciente con diagnóstico inicial de odontoHP a los 2 años y 6 meses de edad pero que, al analizar las manifestaciones posteriores durante el seguimiento hasta los 13 años, se clasificó como hipofosfatasa (HP) infantil leve.

El diagnóstico inicial de odontoHP se basó en la pérdida prematura de piezas dentarias y niveles bajos de FA, sin otras manifestaciones clínicas o de imágenes de afectación esquelética. Los niveles séricos de FA son un marcador bioquímico de la enfermedad y se correlacionan con la gravedad de esta, ya que se ha demostrado que cuanto más bajo es el nivel de actividad de FA sérica, más grave es la enfermedad.<sup>1</sup> El paciente presentó también un nivel aumentado de PEA, uno de los principales sustratos de TNSALP que, en pacientes con HP, puede observarse aumentado, ayudando al diagnóstico.<sup>13</sup> Los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos que presentaba el paciente, además del nivel aumentado de PEA, permitieron arribar al diagnóstico de la enfermedad.

En la odontoHP, las primeras piezas exfoliadas son los incisivos, tal como se vio en nuestro paciente. Las piezas dentarias pre-

sentan hipoplasia o aplasia del cemento, que es la causa de falta de anclaje de las raíces de las piezas dentarias al ligamento periodontal y, por lo tanto, de su pérdida prematura. También presentan alteración de la dentina e hipoplasia del esmalte. En las radiografías pueden observarse cámaras pulpares y conductos radiculares amplios y disminución del hueso alveolar, manifestaciones de la deficiente mineralización.<sup>14</sup>

Progresivamente, a partir de los 7 años y medio, nuestro paciente presentó síntomas clínicos compatibles con HP infantil, como cansancio al caminar, disminución de la movilidad, incoordinación en la marcha y dolor en miembros inferiores, los cuales aumentaban con la actividad física y deportiva. Al empeorar el dolor en miembros inferiores y con presencia de edema bimalleolar, se descartó patología reumática e infecciosa y se realizó biopsia ósea tibial con diagnóstico de periostitis. Se destaca que en ninguna de las biopsias realizadas se encontraron cristales de PPI, metabolito que se asocia al dolor y la inflamación en estos pacientes.<sup>15-17</sup> Se ha descrito que los niños con HP refieren debilidad muscular y dolores en miembros inferiores, principalmente luego de realizar actividad física.<sup>16</sup> Algunos casos presentan sintomatología más grave, similar al cuadro de osteomielitis crónica multifocal no bacteriana.<sup>18</sup> La hipótesis del mecanismo fisiopatológico se basa en que la acumulación de fosfato de calcio estimularía las células del tejido conectivo, incluidos fibroblastos, provocando aumento en la síntesis de prostaglandinas. Estas moléculas son efectivos estimuladores de la inflamación y estarían implicadas en la sintomatología del dolor y en la disminución de la movilidad secundaria a este.<sup>16</sup> En estudios de resonancia magnética nuclear se ha documentado hiperemia y edema en las metafisis de huesos largos (principalmente en miembros inferiores).<sup>19</sup> Se ha observado que los pacientes sintomáticos con HP tratados con antiinflamatorios no esteroides (AINE) disminuyen los niveles

de prostaglandinas y suelen tener una mejoría significativa en la movilidad, la capacidad de realizar actividad física y en la disminución del dolor.<sup>15</sup> Esta terapia podría acompañar al tratamiento específico de la HP para la disminución del dolor y la mejoría en la calidad de vida.

Durante el seguimiento, el paciente presentó complicaciones neurológicas diagnosticadas como disfunción cerebral mínima y epilepsia parcial simple, que fueron tratadas con una psicomotricista y carbamazepina, respectivamente. Aunque no está descrito en la HP infantil leve, en la forma severa de esta enfermedad se han reportado síndromes convulsivos probablemente asociados a déficit de B6.<sup>20</sup> Una de las acciones de la TNSALP es la desfosforilación de PLP (forma circulante predominante de la vitamina B6) a piridoxal (PL), lo que permite su ingreso en las células neuronales y participar en la generación de neurotransmisores. En la HP severa, los niveles de PLP se encuentran elevados, pero los niveles de PL están disminuidos, con insuficiente incorporación al sistema nervioso central, mecanismo sugerido para explicar las convulsiones por déficit de B6.<sup>21</sup>

En relación con los estudios realizados durante su seguimiento, la aparición de signos radiológicos como leve ensanchamiento metafisario en muñeca y “lenguas radiolúcidas” en las metáfisis tibiales, lo incluirían en una HP infantil leve, acentuando la necesidad de su seguimiento durante la adultez.<sup>11</sup> Las “lenguas radiolúcidas” metafisarias o signo de Bowdler son características de la HP y representan proyecciones del cartílago, que se extienden desde las placas de crecimiento en la metáfisis, debido al proceso de hipomineralización ósea.<sup>2</sup>

Los valores de DMO fueron normales tanto en columna lumbar como en esqueleto total, aunque debajo del promedio para la edad en la etapa prepuberal, similar a lo reportado en la literatura.<sup>15,17</sup> Sin embargo, coincidiendo con el desarrollo puberal, la DMO de columna lumbar mostró un aumento del Z-score a va-

lores por encima del promedio, lo que podría indicar una mejoría en la mineralización a dicho nivel, aunque se requeriría mayor período de seguimiento para su confirmación.

En las determinaciones de los marcadores de remodelado óseo, solo la FA y la FAO mostraron valores disminuidos, aunque ambos presentaron aumentos durante el desarrollo puberal, pero en el rango inferior normal. Este aumento menor llama la atención pues no hemos encontrado reporte de aumento de la FA o FAO durante la pubertad, como habitualmente se observa en la población sana, pero cabe señalar que las mediciones fueron efectuadas en laboratorios con adecuado control metodológico y de valores de referencia. El CTX se mantuvo en valores normales. Esto coincide con la descripción del comportamiento de otros marcadores de resorción ósea como deoxipiridinolina (Dpyr) e hidroxiprolina en pacientes con HP.<sup>17</sup> A nivel experimental, varios estudios *in vitro* en ratones *knockout* para FA, comparados con aquellos “wild type”, concluyeron que solo la mineralización ósea estaba afectada, pero no el estado funcional de los osteoblastos y osteoclastos por la falta de TNSALP. Esto explicaría los niveles normales de CTX.<sup>22</sup>

En relación con los tratamientos implementados, el paciente recibió durante su seguimiento calcitonina nasal y diversos antiinflamatorios no esteroides (AINE) para el dolor, estos últimos por su documentado beneficio en esta patología. Antes del avance del tratamiento para la HP se ha reportado en casos aislados el uso de calcitonina y tiazidas para el manejo de la hipercalcemia, la hipercalcemia y la falta de mineralización ósea en estos pacientes.<sup>16</sup> Nuestro paciente experimentó solo mejoría parcial al dolor e inflamación, por lo cual también se implementaron métodos de terapia física. Debido a la deficiencia de VD, posiblemente asociada al tratamiento con carbamazepina, se le agregó suplementación con VD, incrementando significativamente los niveles de 25OHD y la calciuria, por lo cual se



discontinúo dicha suplementación. Es importante remarcar que se sugiere evitar la suplementación con VD por su relación con hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciuria.<sup>13</sup>

En los últimos años se ha desarrollado una terapia específica y exitosa para esta patología: la TNSALP recombinante (asfotasa alfa). Este producto para la HP de inicio pediátrico, perinatal/infantil y juvenil ya fue aprobado en Estados Unidos y Europa. En la Argentina, si bien hay casos tratados antes de su comercialización, aún no se han publicado sus resultados (Comunicación personal). Asimismo ha permitido realizar un tratamiento seguro y eficaz para esta patología en niños.<sup>23</sup> Su uso en pacientes con HP del adulto se encuentra en evaluación en ensayos clínicos.

Entendemos que la limitación de este caso clínico es la falta del estudio genético, el cual al día de la fecha se encuentra pendiente. Si bien es de gran ayuda para la confirmación de la enfermedad, no constituye requisito para su diagnóstico.<sup>24</sup> Por otro lado, como todo análisis de tipo retrospectivo presenta limitaciones, tales como la ausencia de datos y falta de seguimiento estricto del paciente.

Comprendemos que el hecho de reportar los datos de un solo paciente también es una limitación, sobre todo a la hora de mostrar el desarrollo clínico y de tratamiento. Por último, por tratarse de un paciente evaluado antes de los nuevos tratamientos para la HP, desconocemos si la terapia con la enzima de reemplazo hubiese logrado mejoras sustanciales como las reportadas.<sup>23</sup>

Como conclusión, la exfoliación prematura de los dientes primarios puede ser la primera manifestación de esta grave afección y el odontólogo infantil desempeña un papel importante en el reconocimiento de las anomalías dentales y la derivación apropiada de los pacientes. El seguimiento a largo plazo permite la confirmación del diagnóstico de HP. Garantizar un diagnóstico temprano y controles evolutivos permitirán implementar medidas terapéuticas adecuadas y mejorar la calidad de vida para estos pacientes.

**Conflicto de intereses:** las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: marzo 2018.

Aceptado: junio 2018.

## Referencias

1. Haliloglu B, Guran T, Atay Z, et al. Infantile loss of teeth: odontohypophosphatasia or childhood hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2013; 172:851-3.
2. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:233-46.
3. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2017; 82:142-55
4. Millan JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016; 98:398-416.
5. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015; 75:229-39.
6. Fodor A, Kenesei E, Szabo JA. Differential diagnosis of the low alkaline phosphatase activities. *Orv Hetil* 2017; 158:1003-7.
7. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab* 2017; 122:4-17.
8. Sağlam H, Erdöl S, Dorum S. Clinical and Genetic Findings of Turkish Hypophosphatasia Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9:229-36.
9. Hollis A, Arundel P, High A, Balmer R. Current concepts in hypophosphatasia: case report

- and literature review. *Int J Paediatr Dent* 2013; 23:153-9.
10. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:40.
  11. Mori M, DeArme SL, Weber TJ, Kishnani PS. Case series: Odontohypophosphatasia or missed diagnosis of childhood/adult-onset hypophosphatasia? - Call for a long-term follow-up of premature loss of primary teeth. *Bone Reports* 2016; 5:228-32.
  12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
  13. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An Pediatr (Barc)* 2018; 88:356.
  14. van den Bos T, Handoko G, Niehof A, et al. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res* 2005; 84:1021-5.
  15. Girschick HJ, Haubitz I, Hiort O, Schneider P. Long-term follow-up of bone mineral density in childhood hypophosphatasia. *Joint Bone Spine* 2007; 74:263-9.
  16. Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI. Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone* 1999; 25:603-7.
  17. Girschick HJ, Schneider P, Kruse K, Huppertz HI. Bone metabolism and bone mineral density in childhood hypophosphatasia. *Bone* 1999; 25:361-7.
  18. Girschick HJ, Mornet E, Beer M, Warmuth-Metz M, Schneider P. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr* 2007; 7:3.
  19. Beck C, Morbach H, Wirth C, Beer M, Girschick HJ. Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia. *Rheumatol Int* 2011; 31(10):1315-20.
  20. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone* 2017; 102:15-25.
  21. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p. T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007; 40(6):1655-61.
  22. Wennberg C, Hessle L, Lundberg P, et al. Functional characterization of osteoblasts and osteoclasts from alkaline phosphatase knockout mice. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1879-88.
  23. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 667-75.
  24. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904-13.

SECCIÓN CULTURAL / *Cultural Section*

## EL EXTRAÑO ESQUELETO DE ATA

Ariel Sánchez\*

Centro de Endocrinología, Rosario, Santa Fe, Argentina.

En 2003 se halló un pequeño esqueleto momificado (menos de 12 cm) en el desierto de Atacama, en el norte de Chile. Se lo bautizó "Ata", y llamó la atención la madurez de los huesos, correspondiente a una edad cronológica de 6 años (incluso tenía una fuerte dentadura). Había algunos detalles esqueléticos anormales: 10 costillas en vez de 12, un cráneo puntiagudo y grandes cavidades orbitarias (Figura 1).

Recientemente, varios estudios genéticos permitieron conocer el sexo (femenino) y una evidente influencia europea además de su parentesco con aborígenes chilenos, por lo que se calcula que data de la época de la colonización española. Es más: el DNA mostró algunas alteraciones en los genes responsables de la maduración ósea. Algunos de los 54 genes mutados se han reconocido en casos

Fuente: *The New York Times*



**Figura 1.** Fotografía del esqueleto encontrado en la Puna.

de enanismo y de escoliosis, pero la combinación hallada en este caso aún no ha sido descrita en seres humanos.

El estudio del genoma de Ata permitió descartar la teoría inicial de que se trataba de un extraterrestre...

Recibido: junio 2018.

Aceptado: junio 2018.

\* Correo electrónico: [asanchez@circulomedicorosario.org](mailto:asanchez@circulomedicorosario.org)

## CARTA AL COMITÉ DE REDACCIÓN / Letter to editor

Sra. Directora

Hace 6 años publiqué en esa revista una minirrevisión sobre la relación entre la serotonina y el hueso.<sup>1</sup> En una sección del artículo se exponía el posible efecto deletéreo de los antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina (SSRI) sobre la masa ósea, y el consiguiente incremento en el riesgo de fracturas en pacientes tratados crónicamente con esos fármacos.

Un metaanálisis reciente consideró la densidad mineral ósea (DMO) en 934 sujetos tratados con antidepresivos y 5767 sujetos no tratados con esas drogas.<sup>2</sup> Todos tenían densitometrías (DXA) de columna y cadera. Los datos se obtuvieron de cuatro publicaciones indizadas en PubMed y que registraban la información requerida. La conclusión de esta revisión es que no hay

evidencia de diferencias significativas en la DMO de pacientes con depresión que reciben fármacos antidepresivos cuando se comparan con un grupo testigo. Tampoco se vieron diferencias –en cuanto al impacto sobre la DMO– entre SSRI y antidepresivos tricíclicos.

Si bien esta revisión no analizó prevalencia o riesgo de fracturas, la evidencia presentada nos permite excluir a los antidepresivos de la lista de fármacos capaces de disminuir la masa ósea.

**Dr. Ariel Sánchez\***

Centro de Endocrinología, Rosario,  
Santa Fe, Argentina

Recibido: julio 2018.

Aceptado: julio 2018.

## Referencias

1. Sánchez A. Serotonina: un mensajero entre el cerebro, el intestino y el hueso. *Actual Osteol* 2012; 8:79-85.
2. Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, et al. The use of antidepressive agents and bone mineral density in women: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(7): E1373.

---

\*E-mail: [asanchez@circulomedicorosario.org](mailto:asanchez@circulomedicorosario.org)

# || NOVEDADES ||

## ACTIVIDADES AAOMM 2018

### ■ Ateneo Clínico AAOMM

31 Agosto - 17 a 20 hs. Secretaría de Graduados en Ciencias Médica, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina | [www.aaomm.org.ar](http://www.aaomm.org.ar)

### ■ 2da Reunión Conjunta de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y Sociedad Argentina de Osteoporosis

12-14 Octubre - Buenos Aires, Argentina | [www.aaomm.org.ar](http://www.aaomm.org.ar)

## CONGRESOS NACIONALES 2018

### ■ XII congreso FASEN

5 - 9 Septiembre - Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina | [www.congresofasen.com.ar](http://www.congresofasen.com.ar)

## CONGRESOS INTERNACIONALES 2018

### ■ The International Congress on Advanced Treatments in Rare Diseases

Julio 2-3 - London, UK | [www.rare2018.com](http://www.rare2018.com)

### ■ 8th International Workshop on Advances in the Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone and others Musculoskeletal Diseases/Cancer and Bone Society 2018 Meeting

30 Junio - 3 julio - Oxford, UK | [www.molpharmworkshop.org](http://www.molpharmworkshop.org)

### ■ American Society for Bone and Mineral Research – Annual Meeting

28 Septiembre - 1 Octubre - Montreal, Canada | [www.asbmr.org](http://www.asbmr.org)

### ■ IOF Regional Sydney. 7th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting

30 Noviembre - 1 Diciembre - Sydney, Australia | [www.iof-regional.org](http://www.iof-regional.org)

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

El envío de un artículo a **Actualizaciones en Osteología** es considerado como una declaración tácita de que no ha sido enviado a evaluar al mismo tiempo o aceptado para su publicación en otro medio. En las directrices para la preparación de manuscritos, **Actualizaciones en Osteología** sigue los requisitos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en la versión más reciente disponible en <http://www.icmje.org>.

Los manuscritos deben ser preparados usando Word, hoja A4 con márgenes de al menos 20 mm, espacio simple, en tipografía Arial 10 u otra de tamaño similar. El manuscrito **–en español o en inglés–** debe enviarse por correo electrónico a [actualizaciones@osteologia.org.ar](mailto:actualizaciones@osteologia.org.ar). Las páginas deben estar numeradas consecutivamente empezando por la que incluye el título. Abreviaturas y símbolos: sólo se deberán utilizar abreviaturas estándares, evitando su uso en el título y en el resumen.

*Los manuscritos que no se ajusten a los requisitos de **Actualizaciones en Osteología**, incluidos su organización, estructura y figuras serán devueltos a los autores sin revisión.*

La **primer página** debe contener: (a) Título del trabajo en español e inglés, (b) título abreviado para el encabezado de página, (c) nombre completo de los autores **–subrayado el apellido–**, (d) nombre de las instituciones en la cual se desempeña cada autor, (e) dirección de correo electrónico de un autor, (f) sección de la revista a la que corresponde el artículo y (g) conflicto de intereses.

Las secciones de la revista son: **Artículos Originales, Actualizaciones, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor.**

Los **Artículos Originales** deben ser divididos en Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión. Los títulos deben estar escritos en letra negrita. La extensión máxima del texto recomendado es de 5.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 50 referencias. Las **Actualizaciones** tienen una extensión máxima recomendada de 6.000 palabras y hasta 5 figuras y 5 tablas. Se sugiere no incluir más de 60 referencias. Para las **Comunicaciones Breves** y **Casuísticas** se sugiere un máximo de 3.000 palabras de extensión y hasta 4 figuras y 4 tablas. Se aconseja no incluir más de 30 referencias. La **Casuística** deben contener las siguientes secciones: Introducción, Caso Clínico y Discusión. Para cualquier tipo

## AUTHOR GUIDELINES

Submission of a manuscript to **“Actualizaciones en Osteología”** is regarded as a tacit declaration that has not been submitted at the same time or accepted for publication elsewhere. In the guidelines for the preparation of manuscripts, **“Actualizaciones en Osteología”** follows the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in the most recent version available in <http://www.icmje.org>.

Manuscripts should be prepared using Word on A4 paper with margins of at least 20 mm, simple spacing, in letter font type Arial 10, or other of a similar size. The manuscript **–in Spanish or in English–** should be submitted by email to [actualizaciones@osteologia.org.ar](mailto:actualizaciones@osteologia.org.ar). Pages must be consecutively numbered starting with the title page. Units of measurement: metric units should be used, with decimal points. Abbreviations and Symbols: only standard abbreviations should be used, avoiding them in the title and abstract.

*Manuscripts that do not conform to **“Actualizaciones en Osteología”** requirements, including requirements for manuscript organization, format, and figure will be returned to the authors without review.*

The **first page** must contain: (a) title of the work in Spanish and English, (b) abbreviated title for running head, (c) complete name of the authors **–the latter must be underlined–**; (d) name of the institutions in which they work, (e) address and email of the corresponding author, (f) section of the journal to which paper corresponds; (g) conflict of interest.

The journal sections include: **Original Articles, Reviews, Brief Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor.**

**Original Articles** should be divided into Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion. Titles must be written in bold type. The recommended maximum text extension is 5,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 50 references. **Reviews** have a recommended maximum text extension of 6,000 words and up to 5 figures and 5 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 60 references. **Brief Communications** and **Case Reports** should have a recommended maximum of 3,000 words of text extension and up to 4 figures and 4 tables will be accepted. It is suggested not to include more than 30 references. Case Reports should be divided into Introduction, Clinical Case and Dis-



de artículo mencionado anteriormente, se debe incluir un **resumen en español y en inglés** sin incluir tablas o figuras, cada uno con una extensión máxima de 250 palabras. Además, se requieren de 3 a 6 palabras clave en inglés y español.

En los **Artículos Originales** y **Casuísticas** detallar la solicitud de consentimiento informado. Además se solicita se indiquen las normas y directrices éticas y los métodos estadísticos utilizados (Originales).

Para las **Cartas al editor** y **Editoriales** se sugiere un máximo de 1.000 palabras y se admitirán para las Cartas al Editor hasta 2 figuras o tablas. Se aconseja no incluir más de 10 referencias.

**Agradecimientos:** la ayuda técnica, el apoyo financiero y las contribuciones que no justifiquen la autoría se pueden enumerar en este ítem.

**Conflicto de intereses:** los autores deben revelar cualquier relación financiera que podría conducir a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Las **referencias** deben ser numeradas consecutivamente. Usar números en superíndices para indicar las referencias en el texto. Para las referencias seguir los siguientes ejemplos:

1. Revistas: Todos los autores serán incluidos si son seis o menos; si hay más de seis, el tercero será seguido de "et al". Los títulos de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus (disponible en <http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en itálica. Ejemplo: T Diab, Wang J, S Reinwald, Guldberg RE, Burr DB. Efectos de la combinación de tratamiento de raloxifeno y alendronato en las propiedades biomecánicas de hueso vertebral. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 270-6.

2. Capítulo de libro: Rigalli A. Eutanasia. En: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2009, p. 31-2.

3. Sitios Web: Organización Mundial de la Salud (OMS). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

Las **Tablas** con sus respectivos títulos explicativos se presentarán al final del manuscrito numeradas en números arábigos. Deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas. No se utilizarán líneas verticales entre las columnas y sólo se emplearán líneas horizontales en los siguientes casos: parte superior de la tabla, parte inferior del encabezado de la tabla y final de la tabla. En el texto manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda "Insertar Tabla aquí".

For all type of article described previously, a **250-word Abstract in Spanish and in English**, not including tables or figures, must also be included. Also, 3 to 6 key words in English and Spanish are required. Authors who are not fluent in Spanish and, therefore, are not able to include the abstract and keywords in this language, can submit the manuscript without them.

In **Original papers** and **Case Reports** record informed consent by patients. Ethical standards and guidelines followed will be indicated and statistical methods will be described (in Originals). **Letters to the editor** and **Editorials** have a recommended maximum of 1000 words and for Letters to the editor up to 2 figures or tables will be accepted. It is suggested not to include more than 10 references.

**Acknowledgments:** technical assistance, financial support, and contributions that do not justify authorship may be listed. **Conflict of interest:** authors must disclose any financial relationship that could lead to a conflict of interest in relation to the published article.

**References** should be numbered consecutively. Use superscript numerals for references in the text. References should be mention according to the following examples:

1. Journals: All authors will be included if they are six or less; if more than six, the third one will be followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (also available in <http://www.nlm.nih.gov>). The names of journals should be in italics. Example: Diab T, Wang J, Reinwald S, Guldberg RE, Burr DB. Effects of the combination treatment of raloxifene and alendronate on the biomechanical properties of vertebral bone. *J Bone Miner Res* 2011; 26:270-6.

2. Books chapter: Rigalli A. Euthanasia. In: Rigalli A, Di Loreto VE (eds). *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. Boca Raton, Florida: CRC press, 2009, p. 31-2.

3. Web sites: World Health Organization (WHO). The Stop TB Web Alert. (2000, Dec 6) <http://www.stoptb.org/updates/index.html>

**Tables** and its legends will be presented at the end of the manuscript numbered in Arabic numerals. They should be indispensable and comprehensible by themselves. No vertical lines between columns and horizontal lines will be used, except in general three lines: one separating the Table title, another for the headings of the rest, and the last one indicating the end of the Table. The manuscript text will indicate the approximate location with the legend "Insert Table here".

Las **Figuras** deben ser presentadas separadamente del texto. El manuscrito sólo incluirá una leyenda explicativa. El formato requerido de imágenes es “.jpg o .tif” en calidad no menor de 300 dpi de resolución. No se aceptarán imágenes en archivos de Word ni *Power Point*. En las micrografías se debe indicar la escala o el aumento que se usó. Tener en cuenta que en la versión *on line* la imagen se mostrará a color, mientras que en la versión impresa se observará en escala de grises. En el manuscrito se indicará la ubicación aproximada con la leyenda “Insertar Figura aquí”.

Todos los artículos publicados en **Actualizaciones en Osteología** están sujetos a revisión por pares. La revisión se hace por un editor y al menos dos revisores con amplia experiencia en el tema. La identidad de los autores y revisores se mantiene confidencial. El editor devolverá a los autores, sin pasar por el proceso de arbitraje aquellos manuscritos que no se ajusten a las normas de preparación o que no coincidan con los propósitos de **Actualizaciones en Osteología**. El tiempo de evaluación dura entre 20 y 30 días. El autor será notificado por correo electrónico de la aceptación (con o sin correcciones) o rechazo del manuscrito. La decisión es definitiva sin posibilidad de apelar. El Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios de redacción necesarios de acuerdo a reglas gramaticales y de diseño. Los trabajos aceptados serán devueltos a los autores con las modificaciones solicitadas y se les concederá un período no mayor de 20 días para el envío de la versión corregida. Después de la aceptación y el diseño del artículo, los autores dispondrán de 72 horas para revisar la prueba de galera.

#### POLÍTICAS EDITORIALES

**Actualizaciones en Osteología** es una revista de Acceso Abierto.

**Costo de publicación:** La publicación de artículos no tiene costo con excepción de las imágenes a color en caso de que esto sea requerido por los autores.

**Derechos de autor.** Actualizaciones en Osteología es la publicación oficial de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) que posee los derechos de autor de todo el material publicado en dicha revista.

**Copyright / autoría** – Una vez aceptado el trabajo por la revista y su equipo editorial, y antes de su publicación, el o los autores deberán enviar al editor el documento mediante el cual ceden los derechos de autor a la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y otorgan el consentimiento para su publicación, debidamente firmado. Los au-

**Figures** should be submitted separately from the text. The manuscript text will only include an explanatory legend. The required format of images is “.jpg or .tif” no less than 300 dpi resolution. Images in Word files will not be accepted. In the micrographs the scale or magnification used must be indicated. *Take into account that while in the online version the image is shown in color, in the printed version it will be presented in grayscale.* The manuscript text will indicate the approximate location with the legend “Insert Figure here”.

All articles published in **Actualizaciones en Osteología** are subject to peer review. The review is made by an Editor and at least two reviewers with extensive experience in the particular subject. The identity of the authors and reviewers is kept confidential. The Editor will return to the authors, without going through the arbitration process those manuscripts that do not conform to the standards of preparation or that do not match the purposes and orientation of **Actualizaciones en Osteología**. Evaluation time takes between 20 and 30 days. The corresponding author will be notified by email on the acceptance (with or without corrections) or rejection of the manuscript. This decision is final. The Editorial Committee reserves the right to introduce, to the authors' knowledge, all editorial changes required by grammatical rules and layout needs. Accepted papers will be returned with modifications to authors for any corrections and they will be granted a return period of not more than 20 days. After acceptance and layout, authors will be awarded 72 hours to review the galley proof.

#### EDITORIAL POLICIES

**Actualizaciones en Osteología** is an Open Access Journal.

**Page Fees:** No charge for publication is required except for color figures if requested by authors.

**Copyright.** Actualizaciones en Osteología is the official journal of the Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), which holds copyright to all material published in the Journal.

**Copyright/authorship** – Once an article is accepted by the journal, and before its publication, the author(s) should submit a signed document indicating that the copyright is transferred to the Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral and giving consent for publication. Authors should affirm that the article contains original data and has not been previously published – expect in abstract form –. Authors assume the responsibility



tores deberán declarar que el artículo a publicar se trata de un trabajo original y que no ha sido previamente publicado –excepto en forma de resumen–. Los autores asumen que no será sometido a revisión o evaluación por otra revista mientras esté bajo revisión de Actualizaciones en Osteología.

**Consentimiento informado** – Cuando en el trabajo se haga referencia a estudios experimentales o estudios clínicos realizados en seres humanos, el autor debe declarar que los procedimientos fueron realizados conforme las normas de ética apropiadas y de acuerdo a los estándares de ética contenidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y la Asociación Médica Mundial. También debe declararse que todas las personas participantes de ese estudio dieron su consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio, debiendo el autor remitir una copia del mismo. Para la presentación de un caso clínico en el ítem Casuística el autor asume a su cargo la obligación de informar debidamente al paciente para que éste le brinde el consentimiento informado expreso para incluir su historia clínica y/o imágenes del mismo en el trabajo presentado a la revista. Los autores asumen la responsabilidad expresa en el caso de falseamiento o error en las declaraciones de los pacientes.

Cuando se describan experimentos realizados en animales, se debe declarar que se han seguido las pautas éticas vigentes en la materia. La revista se reserva el derecho de rechazar la publicación de los trabajos que no cumplan con los requisitos precedentes.

**Duplicación/publicación redundante.** Los autores son responsables de asegurar que el manuscrito –incluyendo todos los datos, figuras y tablas– no ha sido publicado anteriormente. Los artículos originales que proporcionan nuevos datos de los estudios que han sido objeto de publicaciones anteriores, deben evitar la superposición de los mismos y los autores deberán enviar información sobre todas las publicaciones previas al Editor responsable.

**Conflicto de intereses.** Los autores asumen a su cargo la obligación de declarar la existencia de conflictos de interés, entendiéndose por tal cuando un autor (o la institución a la que éste pertenece) tiene relaciones personales, académicas, intelectuales o financieras que pudieran influenciar de forma inapropiada sobre sus acciones o sobre el contenido de su trabajo.

that it will not be submitted to revision or review in other journal while is under review in Actualizaciones en Osteología.

**Informed consent** – When the article refers to experiments or clinical studies performed in humans, the author should declare that the procedures were carried out following the appropriate ethic norms and following the ethical standards included in the Declaration of Helsinki of 1964 and World Medical Association. Authors should also declare that all participants in the study provided the informed consent before being included in the study, and should submit a copy of the document to the journal. To include a clinical case in the section “Case reports”, the authors should notify the patient, so he/she can provide the explicit informed consent to include his/her clinical history and/or images in the manuscript submitted to the journal. Authors are deemed responsible for distortions or errors in patient declarations.

When animal experiments are described, it should be stated that current ethical regulations have been followed. The journal reserves its right to reject the publication of articles that do not follow the above mentioned requirements.

**Duplicate/Redundant Publication.** The corresponding author is responsible for ensuring that the manuscript –including all data, figures, tables, and supplementary materials– has not been previously reported or published. Original Articles providing new data from studies that have been the subject of previous publications must avoid data overlap and authors must provide information on all previous publications to the Editor-in-Chief.

**Disclosure (conflict of interest)** – Authors should declare the existence of potential conflict of interest, as pertain to his/her (or the institution to which he/she belongs to) personal, academic, intellectual, or financial relationships that could influence in an improper manner the author’s actions or the content of the work.