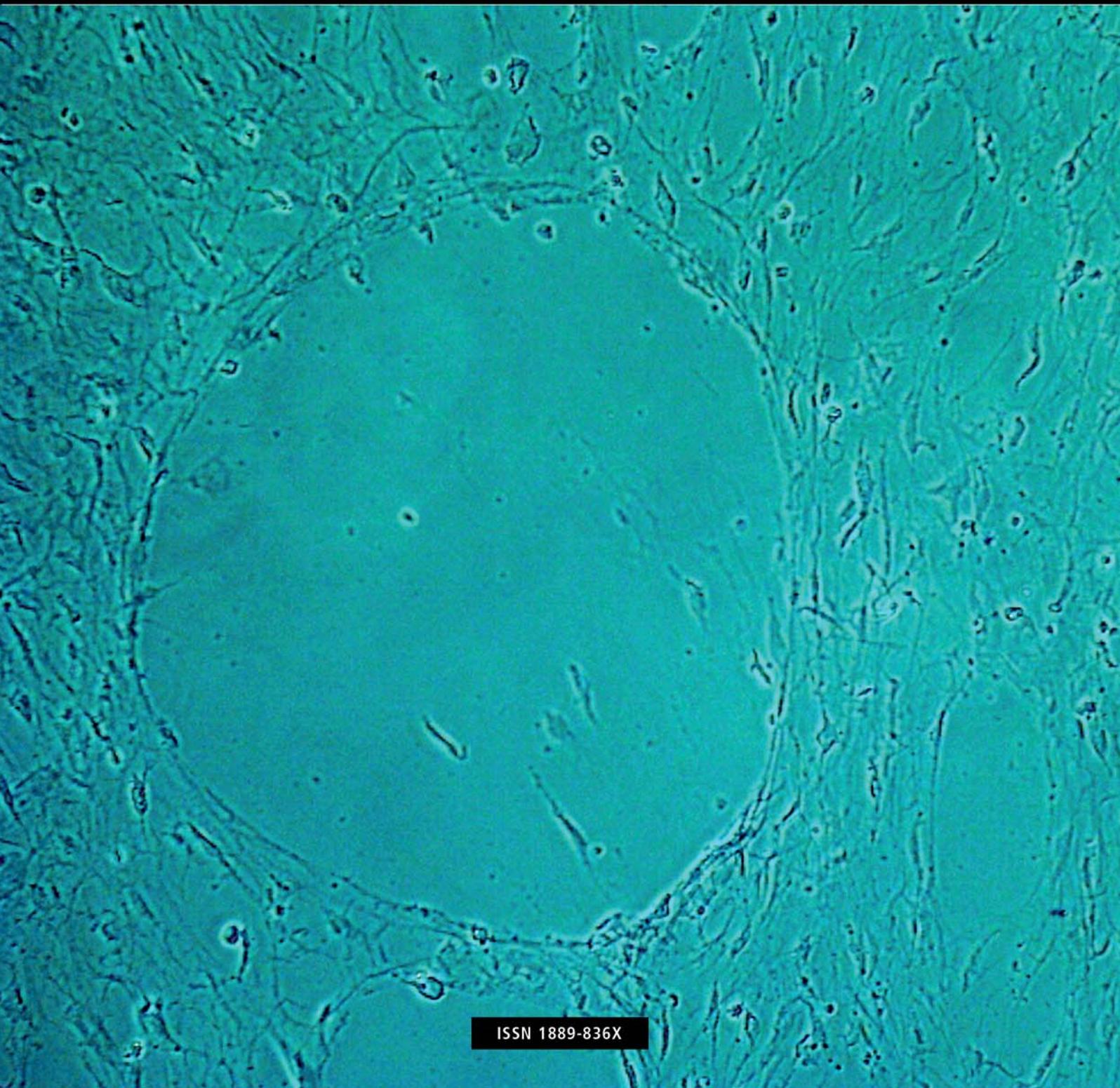


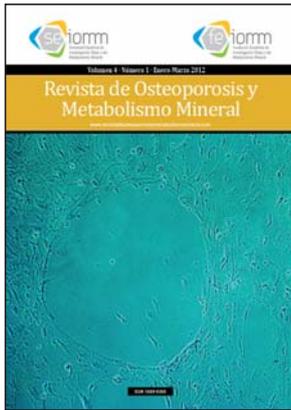
Volumen 4 · Número 1 · Enero-Marzo 2012

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



ISSN 1889-836X



Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente

Javier del Pino Montes

Vicepresidente

Josep Blanch Rubio

Secretaria

M^a Jesús Moro Álvarez

Tesorerera

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Avda. Capitán Haya, 60 (1^a planta)
28020 Madrid

Tel: +34-917499512

Fax: +34-915708911

e-mail: seiomm@seiomm.org

<http://www.seiomm.org>

Edición



Avda. Reina Victoria, 47 (6^o D)
28003 Madrid

Tel./Fax 915 537 462

e-mail: correo@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

Andrew Stephens

Impresión

Imprenta Narcea

Soporte Válido

32/09-R-CM

Depósito Legal

AS-4777-09

ISSN 1889-836X

SUMARIO

Vol. 4 - Nº 1 - Enero-Marzo 2012

5 EDITORIAL

Diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis
García-Martín A, Muñoz-Torres M

7 ORIGINALES

Estudio génico (OPG, RANKL, Runx2 y receptores AGE) en cultivos de osteoblastos humanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fractura de cadera. Influencia de los niveles de glucosa y AGEs
Miranda Díaz C, Giner García M, Montoya García MJ, Vázquez Gámez MA, Moruno R, Miranda García MJ, Pérez Cano R

15 Ángulo de Cobb, deformidad vertebral y fracturas en pacientes alcohólicos

Alvisa-Negrín JC, González-Reimers E, Hernández-Betancor I, Martín-González C, Fernández-Rodríguez C, Rodríguez-Rodríguez E, Santolaria Fernández F

23 ¿Podría el índice FRAX[®] modificar el tratamiento de la osteoporosis?

Olmo Fernández-Delgado JA

27 REVISIÓN

Paciente con fractura por osteoporosis postmenopáusica en España: circuito de atención médica

Del Pino Montes J, Blanch Rubio J, Lizán Tudela L, Marín Montañés N

37 NOTA CLÍNICA

Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos orales: a propósito de cinco casos

Marín Fernández AB, Arjona Giménez C, de Dios Navarrete J

43 CARTA AL DIRECTOR

Coste anual de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis tras la revisión de los precios de referencia

Díaz González JM, Groba Marco M, Sosa Henríquez M

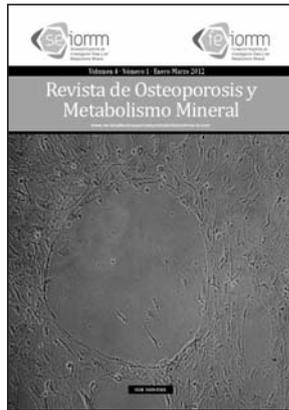
45 NORMAS DE PUBLICACIÓN

Envío de originales:

revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Versión on-line:

<http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>



Nuestra portada

Formación de vasos a partir de células endoteliales derivadas de la diferenciación de células madre mesenquimales procedentes de médula ósea humana

Autores:

Raquel Santiago Mora, Antonio Casado Díaz y José Manuel Quesada

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
 Javier Alegre López
 María José Américo García
 Abdón Arbelo Rodríguez
 Miguel Arias Paciencia
 Emilia Aznar Villacampa
 Chesús Beltrán Audera
 Pere Benito Ruiz
 Santiago Benito Urbina
 Miguel Bernard Pineda
 Pedro Betancor León
 Josep Blanch i Rubió
 José Antonio Blázquez Cabrera
 José Ramón Caeiro Rey
 Javier Calvo Catalá
 M^a Jesús Cancelo Hidalgo
 Jorge Cannata Andía
 Antonio Cano Sánchez
 Cristina Carbonell Abella
 Jordi Carbonell Abelló
 Pedro Carpintero Benítez
 Enrique Casado Burgos
 Santos Castañeda Sanz
 Fidencio Cons Molina
 Sonia Dapia Robleda
 Manuel Díaz Curiel
 Bernardino Díaz López
 Adolfo Díez Pérez
 Casimira Domínguez Cabrera
 Anna Enjuanes Guardiola
 Pedro Esbrit Argüelles
 Fernando Escobar Jiménez
 Jordi Farrerons Minguella
 José Filgueira Rubio
 Jordi Fiter Areste
 Juan José García Borrás
 Sergio García Pérez
 Juan Alberto García Vadillo
 Eduardo Girona Quesada
 Carlos Gómez Alonso
 M^a Jesús Gómez de Tejada Romero
 Milagros González Béjar
 Jesús González Macías
 Emilio González Reimers
 Jenaro Graña Gil
 Silvana di Gregorio
 Daniel Grinberg Vaisman
 Nuria Guañabens Gay
 Roberto Güerri Fernández
 Federico Hawkins Carranza
 Diego Hernández Hernández
 José Luis Hernández Hernández
 Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

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

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saaavedra Santana
 José María Limiñana Cañal

EDITORIAL

- 5 Diabetes mellitus type 2 and osteoporosis**
 García-Martín A, Muñoz-Torres M

ORIGINAL ARTICLES

- 7 Gene study (OPG, RANKL, Runx2 and AGE receptors) in human osteoblast cultures from patients with diabetes mellitus type 2 and hip fracture. Influence of glucose and AGE levels**
 Miranda Díaz C, Giner García M, Montoya García MJ, Vázquez Gámez MA, Moruno R, Miranda García MJ, Pérez Cano R
- 15 Cobb angle, vertebral deformity and fractures in alcoholic patients**
 Alvisa-Negrín JC, González-Reimers E, Hernández-Betancor I, Martín-González C, Fernández-Rodríguez C, Rodríguez-Rodríguez E, Santolaria Fernández F

- 23 Could the FRAX® index modify the treatment of osteoporosis?**
 Olmo Fernández-Delgado JA

REVIEW

- 27 Patient with fracture due to postmenopausal osteoporosis in Spain: medical care pathway**
 Del Pino Montes J, Blanch Rubio J, Lizán Tudela L, Marín Montañés N

CLINICAL NOTE

- 37 Osteonecrosis of the jaw associated with the use of oral bisphosphonates: apropos five cases**
 Marín Fernández AB, Arjona Giménez C, de Dios Navarrete J

LETTER TO THE EDITOR

- 43 Annual cost of the drugs used in the treatment of osteoporosis after a review of the reference prices**
 Díaz González JM, Groba Marco M, Sosa Henríquez M

45 PUBLICATION GUIDELINES

Diabetes *mellitus* tipo 2 y osteoporosis

García-Martín A, Muñoz-Torres M

Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

Correspondencia: Manuel Muñoz-Torres - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Avda. Dr. Oloriz 16 - 180012 Granada (España)

Correo electrónico: mmt@mamto.es

La osteoporosis y la diabetes *mellitus* son dos enfermedades de alta prevalencia que se asocian a un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad, y con un sustancial impacto sobre la morbilidad y mortalidad de la población general.

Aunque diversos estudios observacionales han investigado la asociación entre ambas, el mecanismo por el que la diabetes favorece la aparición de fracturas no se encuentra adecuadamente establecido.

En la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en pacientes con diabetes tipo 2 se ha demostrado un aumento de la densidad mineral ósea¹, a pesar de lo cual existe un riesgo de fractura incrementado de 1,5 para fractura de cadera, húmero proximal y radio distal². En cuanto al riesgo de fractura vertebral, los resultados son menos uniformes aunque la mayoría de los estudios también muestran un aumento del riesgo^{3,4}.

La hiperglucemia ejerce tanto efectos directos sobre las células óseas, especialmente el osteoblasto, como efectos indirectos a través de la formación de productos derivados de la glicación.

In vitro, los niveles elevados de glucemia estimulan o inhiben la proliferación osteoblástica en función de la fase del ciclo celular. La diferenciación de estas células se suprime especialmente, lo que se pone de manifiesto con el descenso en la producción de osteocalcina, del depósito de calcio y de la mineralización ósea. La expresión de los receptores para la parathormona y la vitamina D también está disminuida. Asimismo, la hiperglucemia afecta la funcionalidad de los osteoblastos a través de la inducción de una respuesta osmótica mediada por su sensibilidad al medio ácido inducido por el lactato⁵.

La hiperglucemia también altera la formación de las fibras de colágeno lo que reduce la formación de matriz extracelular proteica y la mineralización. Los productos finales de la glicación avanzada (AGEs) se forman *in vivo* mediante la reacción de Maillard, una reducción de la glucosa con las proteínas para formar productos lábiles que posteriormente se estabilizan dando lugar a una modificación irreversible, no enzimática y postranscripcional de la proteína involucrada⁶.

Los altos niveles de AGEs y su acumulo juega un papel esencial en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes⁷. Niveles elevados de AGEs se han encontrado en diversos tejidos y se han relacionado con un bajo recambio tisular en tendones, piel, placas amiloideas o cartílago. El acumulo a nivel óseo reduce la actividad del osteoblasto por la unión de los productos AGEs con receptores específicos (RAGE), altera la osteoclastogénesis y disminuye la mineralización. El colágeno de la matriz extracelular modificado por los AGEs es más difícil de eliminar por las enzimas hidrolíticas lo que incrementa la fragilidad ósea. Asimismo, la presencia de AGEs interfiere en la interacción entre las células óseas y la matriz extracelular⁵. Por tanto, la glicación en exceso puede afectar las propiedades óseas, y este efecto se evidencia sobre todo a nivel cortical por acumulo de AGEs como la pentosidina en los sitios del esqueleto con menor rotación⁸.

Además, la hiperglucemia aguda y crónica ha demostrado suprimir la expresión de los genes asociados con la maduración de los osteoblastos en ratones con diabetes⁵. En contraposición, Miranda Díaz y cols. en el artículo publicado en este número demuestran que la expresión génica de RANKL, *ratio* RANKL/OPG y Runx2 se encuen-

tra alterada en cultivos de osteoblastos procedentes de pacientes diabéticos con fractura de cadera con un incremento de la misma⁹. Los autores postulan que estos hallazgos conllevarían un mayor número de osteoblastos menos diferenciados con mayor expresión de RANKL, por lo que habría una mayor activación de la osteoclastogénesis, una mayor tasa de remodelación y, por tanto, una influencia negativa sobre la resistencia ósea. Sin embargo, estudios histomorfométricos en pacientes con diabetes han mostrado un bajo reclutamiento de osteoblastos junto a una disminución de las tasas de aposición mineral¹⁰.

En definitiva, evitar la glicación mediante el control de la hiperglucemia y la consecuente disminución de AGEs debe constituir la herramienta más efectiva para retrasar y aminorar las complicaciones óseas de los pacientes diabéticos.

Bibliografía

1. Janghorbani M, van Dam RM, Willet WC, Hu FB. Systematic review of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
2. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Scheriner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32-8.
3. Vestegaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
4. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009;24:702-9.
5. Blakytyn R, Spraul M, Jude EB. Review: The diabetic bone: a cellular and a molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10:16-32.
6. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995;46:223-234.
7. Morales S, García-Salcedo JA, Muñoz-Torres M. Pentosidine: a new biomarker in diabetes mellitus complications. *Med Clin (Barc)* 2011;136:298-302.
8. Odetti P, Rossi S, Monacelli F, Poggi A, Cirnigliaro M, Federici M, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann NY Acad Sci* 2005;1043:710-7.
9. Miranda Díaz C, Giner García M, Montoya García MJ, Vázquez Gámez MA, Moruno R, Miranda García MJ, et al. Estudio génico (OPG, RANKL, Runx2 y receptores AGE) en cultivos de osteoblastos humanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fractura de cadera. Influencia de los niveles de glucosa y AGEs. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 [Epub ahead of print].
10. Goodman WG, Hori MT. Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes* 1984;33:825-31.

Miranda Díaz C¹, Giner García M^{1,2}, Montoya García MJ², Vázquez Gámez MA², Moruno R², Miranda García MJ¹, Pérez Cano R^{1,2}

1 Unidad de Osteoporosis. U.G.C. de Medicina Interna - Hospital Universitario Virgen Macarena - Sevilla

2 Departamento de Medicina - Facultad de Medicina - Universidad de Sevilla

Estudio génico (OPG, RANKL, Runx2 y receptores AGE) en cultivos de osteoblastos humanos de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y fractura de cadera. Influencia de los niveles de glucosa y AGEs

Correspondencia: Cristina Miranda Díaz - Unidad de Osteoporosis. U.G.C. de Medicina Interna - Hospital Universitario Virgen Macarena - Avda. Dr. Fedriani, s/n - 41009 Sevilla (España)
Correo electrónico: crismirandadiaz@yahoo.es

Fecha de recepción: 11/07/2011

Fecha de aceptación: 12/12/2011

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

Resumen

Introducción: La diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 se asocia a un mayor riesgo de fractura osteoporótica. Se han señalado múltiples factores como posibles mecanismos responsables, entre ellos las alteraciones en el remodelado óseo que podrían estar inducidas por las variaciones de glucosa circulante o por la presencia de productos finales de glicosilación no oxidativa (AGEs). El objetivo del presente trabajo ha sido valorar si dichas variaciones generan alteraciones en la expresión de genes relacionados con la diferenciación y actividad osteoblástica (OPG, RANKL, Runx2 y AGER) en el cultivo primario de osteoblastos humanos (hOB).

Material y método: Han sido estudiados 12 pacientes pertenecientes a tres grupos: 4 con fractura osteoporótica, 4 con fractura osteoporótica y DM tipo 2 y 4 osteoartrosicos no osteoporóticos ni diabéticos (grupo control), con una edad media de: 80 ± 8 , 84 ± 10 y 66 ± 11 años, respectivamente. Se realizaron cultivos primarios de hOB a partir de hueso trabecular a los que se sometió a diferentes estímulos durante 24 h. El estudio génico se realizó mediante PCR *real-time*.

Resultados: La expresión génica de RANKL se vio aumentada en el grupo diabético, aunque no de manera significativa, en la condición de cultivo alta en glucosa y en la condición alta en glucosa suplementado con AGEs (1,9 y 4,6 veces mayor *vs.* condición control; 2,3 y 4,4 veces *vs.* grupo control, respectivamente). La ratio RANKL/OPG se mantuvo constantes en el grupo control, sin embargo en el grupo diabético se vio incrementada ante todas las condiciones experimentales. En el caso de Runx2 encontramos un incremento significativo de expresión en el grupo diabético con respecto al grupo control en la condición alta en glucosa y AGEs (OA = $1,08 \pm 0,43$; OP+DM = $3,33 \pm 0,73$; $p = 0,039$). No se observaron cambios significativos en la expresión de OPG y AGER con respecto a la condición control, para ninguna de las condiciones de cultivo, en ninguno de los grupos de pacientes.

Conclusiones: La presencia de un ambiente hiperglicémico y AGEs altera la expresión génica de RANKL, ratio RANKL/OPG y Runx2 en cultivos de osteoblastos procedentes de pacientes diabéticos con fractura de cadera. Estas variaciones podrían generar alteraciones en el remodelado óseo que podría explicar, al menos en parte, la menor resistencia ósea y el aumento de incidencia de fracturas no traumáticas en estos pacientes.

Palabras clave: osteoporosis, fractura, diabetes *mellitus*, osteoblastos.

Gene study (OPG, RANKL, Runx2 and AGE receptors) in human osteoblast cultures from patients with diabetes mellitus type 2 and hip fracture. Influence of glucose and AGE levels

Summary

Introduction: Diabetes mellitus (DM) type 2 is associated with a higher risk of osteoporotic fracture. Many factors have been indicated as possible mechanisms responsible for this, among which are changes in bone remodelling which may be induced by variations in circulating glucose or by the presence of non-oxidative advanced glycosylation end products (AGEs). The aim of this work has been to evaluate whether these variations generate changes in the expression of genes related to osteoblast differentiation and activity (OPG, RANKL, Runx2 and AGER) in primary cultures of human osteoblasts (hOB).

Material and methods: 12 patients were studied, belonging to three groups: 4 with osteoporotic fracture, 4 with osteoporotic fracture and DM type 2, and 4 patients with osteoarthritis, but who were not osteoporotic or diabetic (control group), with an average age of 80 ± 8 , 84 ± 10 and 66 ± 11 years, respectively. Primary cultures of hOB from trabecular bone were carried out, to which were applied different stimuli over 24 hours. The gene study was carried out using real-time PCR.

Results: The genetic expression of RANKL was seen to increase in the diabetic group, although not to a significant degree, in the cultures which were high in glucose and high in glucose supplemented by AGEs (1.9 and 4.6 times higher vs control conditions; 2.3 and 4.4 times vs control group, respectively). The RANKL/OPG ratio stayed constant in the control group, however, in the diabetic group an increase was seen in all experimental conditions. In the case of Runx2 we found a significant increase in expression in the diabetic group with respect to the control group in the culture high in glucose and AGEs (OA = 1.08 ± 0.43 ; OP+DM = 3.33 ± 0.73 ; $p = 0.039$). No significant changes in the expression of OPG and AGER with respect to the control condition were observed for any of the culture conditions, in any of the patient groups.

Conclusions: The presence of a hyperglycaemic environment and AGEs alters the genetic expression of RANKL, of the RANKL/OPG ratio and Runx2 in osteoblast cultures from diabetic patients with hip fractures. These variations could generate changes in bone remodelling which could explain, at least partly, the lower bone resistance and the increase in the incidence of non-traumatic fractures in these patients.

Key words: osteoporosis, fracture, diabetes mellitus, osteoblasts.

Introducción

Las fracturas osteoporóticas tienen una elevada prevalencia en países desarrollados. Entre ellas, las de cadera son las más devastadoras por su elevada mortalidad y escaso número de pacientes que consiguen recuperar una actividad funcional que les permita ser independientes. La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica también frecuente en la población, con elevada morbilidad y mortalidad, cuya prevalencia aumenta con la edad, igual que ocurre con la osteoporosis¹.

En los pacientes con DM tipo 2 (DM2) se ha podido comprobar que, a pesar de presentar valores de masa ósea incrementados, existe una incidencia de fracturas osteoporóticas de hasta 2,8 veces superior a la población general, postulándose que la propia enfermedad o las complicaciones que origina pueden alterar el remodelado óseo esquelético, afectando la formación y/o la resorción ósea y con ello la resistencia ósea². Entre los mecanismos que se considera pueden estar implicados en esta menor resistencia ósea se incluyen: el déficit o resistencia a la insulina, la hiperglucemia a la que se ve sometido el hueso y el microambiente de la médula ósea, las mayores concen-

traciones de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs) y su efectos sobre las proteínas de la matriz ósea^{3,4}, la producción alterada de adipocinas y citoquinas y su efecto negativo sobre las células óseas y, finalmente, el daño que el sistema neuromuscular puede ejercer sobre el esqueleto, conduciendo a la mayor propensión a las caídas en estos pacientes⁵. A pesar de que son muchos los factores postulados, son escasos los estudios que analizan la importancia de cada uno de ellos, así como el mecanismo de acción íntimo sobre el deterioro del metabolismo óseo^{6,7}.

En el proceso de formación ósea las señales que determinan la diferenciación, replicación y supervivencia de las células osteoblásticas van a ser críticas para un correcto metabolismo óseo. Entre estas señales van a ser determinantes genes incluidos en el sistema OPG/RANK/RANKL, otros como Runx2 y puede que también los responsables de receptores de productos finales de glicosilación no oxidativa (AGER). En la DM puede estar alterado el número de células formadoras de hueso, su actividad, así como la respuesta de estas células a factores locales o sistémicos que contribuyen al remodelado óseo⁸.

OPG/RANK/RANKL es el principal sistema de intercomunicación entre células de estirpe osteoclástica y osteoblástica, a través del cual actúan gran parte de los medicamentos sistémicos, citoquinas y factores de crecimiento que influyen en el remodelado óseo⁹.

Runx2 es uno de los factores de transcripción multifuncional que controla el desarrollo del esqueleto a través de la regulación de la diferenciación de condrocitos y osteoblastos, dirige a las células mesenquimales multipotenciales hacia el linaje osteoblástico¹⁰ y desencadena la expresión de la mayoría de genes que codifican las proteínas de matriz extracelular. Ratones Runx2^{-/-} muestran una falta total de hueso desde el nacimiento¹¹.

El receptor para productos finales de la glicosilación (AGER) se une a una gran variedad de ligandos estructural y funcionalmente no emparentados, incluyendo a los AGEs, como la pentosidina y la carboximetil-lisina. La unión de AGEs-AGER promueve una sobreexpresión de AGER, llevando a un estado permanente de activación celular, lo cual se cree que contribuye a la patología de desórdenes crónicos tales como la diabetes¹². Los AGEs se forman lentamente con la edad ante niveles fisiológicos de azúcares, además de estar aumentados en ambientes hiperglicémicos, como en el caso de la diabetes, donde se asocia también a complicaciones inflamatorias crónicas^{13,14}. Éstos se unen a los receptores de membrana (AGER) en la superficie de células de estirpe osteoblástica, desencadenando señales intracelulares que conducen a respuestas tales como la expresión de RANKL, promoviendo la diferenciación y activación de osteoclastos y con ello, la reabsorción ósea¹⁵, además de inducir la apoptosis osteoblástica¹⁶.

La influencia de la hiperglicemia o AGEs en la expresión de genes relacionados con el metabolismo óseo ha sido previamente estudiada en modelos animales, en líneas celulares, y en cultivos primarios de osteoblastos procedentes de pacientes con artrosis^{17,18}, pero no con enfermedad diabética, como es el caso del presente estudio.

Dado que hasta el momento existe un conocimiento muy escaso de la influencia de la DM2 sobre el metabolismo óseo y no se sabe cómo los niveles altos de glucosa y/o AGEs pueden influir sobre las células osteoformadoras y la expresión de estos genes (OPG, RANKL, Runx2 y AGER), nos hemos planteado el presente estudio que tiene como objetivo principal analizar estos aspectos en pacientes con DM2 y fractura de cadera no traumática.

Materiales y métodos

Sujetos de estudio

Hemos incluido a 12 pacientes pertenecientes a tres grupos de estudio: 4 pacientes con fractura de cadera no traumática y DM2 (grupo OP+DM formado por 4 mujeres), 4 pacientes con fractura de cadera no traumática sin DM (grupo OP formado por 2 mujeres y 2 hombres), y 4 pacientes sometidos a artroplastia de cadera por problemas de osteoartritis sin antecedentes de osteoporosis ni DM2, como grupo de referencia (grupo OA formado por 3 mujeres y 1 hombre).

Los criterios de inclusión para el grupo OP+DM fue padecer DM2 con un mínimo de tiempo desde el diagnóstico de al menos 5 años, así como presentar fractura de cadera por fragilidad, por caída de altura inferior a la del individuo, sin mecanismo de aceleración. Para los pacientes del grupo OP, presentar fractura de cadera por fragilidad sin síndrome diabético. Y por último, los del grupo de referencia OA, no haber sido diagnosticados previamente de osteoporosis ni diabetes, ni tuvieran antecedentes de fractura por fragilidad desde la edad de 50 años. Fueron criterios de exclusión para todos los grupos el tomar medicamentos con influencia sobre el metabolismo óseo (corticoides, anticonceptivos, antirreabsortivos, inmunosupresores, glitazona) o con enfermedad endocrina o sistémica con influencia sobre el remodelado óseo, así como el tratamiento de enfermedad tumoral en los últimos 10 años.

El periodo de recogida de muestras fue de 6 meses y todas procedían del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Los pacientes fueron informados y dieron su consentimiento por escrito y el ensayo fue aprobado por la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del Hospital. Además, se les realizó un cuestionario sobre la edad, años de menopausia en las mujeres, hábitos tóxicos (alcohol y tabaco), ingesta semicuantitativa de calcio mediante encuesta de toma diaria de productos lácteos y derivados (estimándose cada vaso de leche como 200 mg de calcio, yogur o similares como 200 mg y porción de queso como 200 mg), antecedentes personales y familiares de primer grado de fracturas, toma de fármacos de forma crónica y enfermedades concomitantes. A los pacientes del grupo OP+DM se les incluyó además los años de evolución de enfermedad, tratamientos hipoglicemiantes y presencia/ausencia de complicaciones crónicas propias de la enfermedad diabética, tales como retinopatía, nefropatía o arteriopatía. A todos se les midió la talla, el peso y se calculó el IMC.

A todos los pacientes se tomó una muestra de sangre durante los 4 primeros días tras el episodio de fractura, determinándose en suero los siguientes parámetros bioquímicos: glucosa, urea, creatinina, enzimas de función hepática, fosfatasa alcalina total (FA), calcio y fósforo (Autoanalizador DAX-96), hemoglobina glicosilada (HbA1c) (HPLC); 25OHD, PTH, factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), marcador de resorción ósea (β -Crosslaps) y de formación (P1NP) (ELISA).

Las biopsias de hueso de fémur fueron procesadas en condiciones de esterilidad inmediatamente después de ser extraídas en el acto quirúrgico, procediéndose a la realización de cultivos celulares, como se detallará en el siguiente apartado.

Cultivos celulares

Realizamos cultivos primarios de osteoblastos humanos (hOB) a partir de explantes de hueso trabecular de 1-2 mm, extraídos de la cabeza de fémur recogida. Éstos fueron enjuagados con PBS y posteriormente distribuidos en placas de Petri de

90 mm a razón de 10-15 explantes por placa, procurando obtener de 3 a 5 placas de cada sujeto.

Fueron incubados en medio DMEM (4,5 mM de glucosa) suplementado al 10% con suero fetal bovino (FBS), 0,5% de fungicida, 1% de L-Glutamina, 1% de Na-Pyr y 1% de antibiótico (Penicilina 100 U/ml y Estreptomina 100 µg/ml) a 37°C y 5% de CO₂ durante 7 días.

Se realizaron cambios del medio de cultivo dos veces en semana hasta alcanzar la sub-confluencia. Al llegar este momento (entre 4-6 semanas) realizamos un pase celular. Tripsinizamos (Tripsina-EDTA) y sembramos las células (300.000 cels/pocillo, en placas de 6 pocillos), con el mismo medio anteriormente mencionado.

Al llegar de nuevo al momento de sub-confluencia, las células fueron lavadas con tampón salino PBS y fueron incubadas durante 24 h con el mismo medio sin FBS para tener los cultivos en el mismo estadio de crecimiento al iniciar el experimento. Se realizaron diferentes condiciones de cultivo, durante 24 h, para valorar el efecto de las concentraciones elevadas de glucosa y AGEs sobre el funcionamiento de los osteoblastos: a) medio bajo en glucosa (4,5 mM), b) rico en glucosa (25 mM), c) rico en glucosa (25 mM) suplementado con AGEs (0,1 mg/ml) (Advanced Glycation Endproduct-BSA. Calbiochem. USA) y d) medio bajo en glucosa suplementado con manitol (25 mM) para descartar el posible efecto de la hiperosmolaridad que pudiera ejercer una concentración alta en glucosa sobre los osteoblastos en cultivo.

A todos los cultivos se les analizó:

1. Viabilidad celular, calculada mediante el test de exclusión con TripanBlue al 0,05%.

2. Actividad de la fosfatasa alcalina ósea (FAO), medida incubando durante 1 h a 37°C en 0,1 M de NaHCO₃- Na₂CO₃ pH 10, 0,1% Triton X-100, 2 mM MgSO₄ y 6 mM PNPP. La reacción se detuvo con 1M de NaOH y la absorbancia fue medida a 405 nm. El porcentaje de cambios de la actividad FAO con respecto al valor encontrado en el control se calculó respecto a la fórmula: $M = \text{valor de la absorbancia a 405 nm} / \text{valor de la absorbancia a 560 nm}$. Porcentaje de cambio = $(M \text{ del test} - M \text{ del control}) / M \text{ del control} \times 100$.

Cuantificación de la expresión del mRNA (OPG, RANKL, Runx2 y AGER)

A partir de las células recogidas de cada una de las condiciones experimentales de cultivo, se realizó la extracción del RNA total (High Pure RNA Isolation. Roche, USA). La concentración del RNA fue medida a 260 nm (GeneQuant, Amersham Biosciencias). Posteriormente, el RNA obtenido se retrotranscribió a cDNA (QuantiTec Reverse Transcription, Qiagen).

El análisis de la expresión génica de los diferentes genes de estudio se realizó por PCR *real time* (QuantiTec SYBR Green PCR, Quiagen; Primers Applied Biosystem).

Los resultados de cada gen de estudio fueron referenciados a los obtenidos para el gen 18S ribosomal y a su vez, a la condición control (4,5 mM de glucosa).

Análisis estadístico de resultados

Para el análisis estadístico de resultados utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 18.0. Los resultados individuales se revisaron para evitar pérdida de datos y valores inusuales. Todos los experimentos fueron reproducidos por duplicado y los datos estadísticos descriptivos de las variables numéricas fueron expresados como media ± error estándar. Inicialmente, se analizó la homogeneidad de las varianzas de las variables. En aquellos casos que se comprobó homocedasticidad, se aplicó un test ANOVA con un análisis *post-hoc* de HSD de Tukey. Para aquéllos que se demostró heterocedasticidad, se aplicó un test de F. de Welch con un análisis *post-hoc* de Games-Howell. Se hicieron estudios de correlación mediante el test de correlación de Pearson o Spearman según la distribución normal o no de las variables. En todos los casos se exigió como nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

Los resultados que aquí presentamos son preliminares, teniendo en cuenta que sólo se valoran 4 sujetos por grupo de estudio. Las características de los pacientes de los tres grupos estudiados, así como los valores medios de los parámetros séricos analizados se encuentran en la Tabla 1.

La edad de los pacientes del grupo OA fue significativamente menor que la edad del resto de los grupos, por ello para la comparación estadística del resto de los parámetros se realizó un ajuste por edad. El IMC fue menor, aunque no estadísticamente diferente, en el grupo OP. La función renal fue normal y comparable en los tres grupos. Los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c estuvieron en rango de normalidad, sin mostrar diferencias significativas entre los tres grupos, si bien los pacientes OP+DM fueron los que presentaron un valor más alto, llegando la HbA1c a ser superior en un 25% en este grupo, respecto a los otros dos estudiados. En cuanto a los parámetros relacionados con el metabolismo cálcico, sólo los niveles de fósforo y FA fueron significativamente diferentes al comparar los tres grupos. Así, los niveles de fósforo fueron inferiores y los de FA superiores en el grupo OP, respecto OA y OP+DM. El resto de los parámetros, si bien no mostraron diferencias significativas, revelan algunos aspectos que son reseñables. Los niveles de vitamina D estuvieron en todos los casos por debajo de 20 ng/ml y algo inferiores en los pacientes que habían presentado fractura de cadera, con o sin DM, respecto a los controles (valores medios de 9,6 ng/ml y 9,2 ng/ml vs. 12,3 ng/ml, respectivamente). Los niveles de PTH fueron superiores en el grupo OP, así como los marcadores de remodelado óseo, tanto de formación como de resorción, P1NP y β -CrossLaps, también en este grupo.

Los niveles séricos de IGF-I fueron más bajos en los 2 grupos con fractura de cadera (valores medios en OP = 25 ng/ml, en OP+DM = 37,7 ng/ml y en OA = 41,8 ng/ml), llegando a ser significativamente diferentes en el grupo OP, respecto al OA ($p = 0,011$).

Tabla 1. Características antropométricas y parámetros bioquímicos séricos de los grupos estudiados

	OA (n=4)	OP (n=4)	OP+DM (n=4)	
Edad (años)	66 ± 11 *	80 ± 8	84 ± 10	*p=0,04
IMC (kg/m ²)	30,8 ± 2,8	23,6 ± 2,3	31,5 ± 4,9	
Creatinina (mg/ml)	0,8 ± 0,05	0,9 ± 0,05	0,8 ± 0,06	
Glucosa (mg/dl)	84,8 ± 4,9	97,5 ± 0,5	100,7 ± 12,9	
HbA1c (%)	5,1 ± 0,3	5,1 ± 0,5	6,5 ± 0,6	
25(OH)D (ng/ml)	12,3 ± 3,1	9,2 ± 3,2	9,6 ± 0,7	
PTH (pg/ml)	48,1 ± 10,6	72 ± 55	35 ± 4,9	
PIPNI (ng/ml)	38,01 ± 16,2	42,5 ± 1,2	67 ± 20,3	
β-CrossLaps (ng/ml)	0,45 ± 0,09	0,83 ± 0,07	0,62 ± 0,19	
Fósforo (mg/dl)	3,3 ± 0,1	2 ± 0,3 *	2,5 ± 0,3#	*p=0,004 #p=0,022
FA (U/L)	160,3 ± 16,3	247,5 ± 25,5 *	181 ± 39,4	*p=0,04
Ca corregido (mg/dl)	9,6 ± 0,2	9 ± 0,1	9,5 ± 0,3	
IGF-1 (ng/ml)	41,8 ± 2,9	25 ± 0,01 *	37,7 ± 12,7	*p=0,011

*OA vs. OP; # OP vs. OP+DM

Viabilidad celular y FAO

No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos, para ninguna de las condiciones de estudio, presentado todos los cultivos una viabilidad mayor al 85% y una tinción FAO mayor al 95%.

RT-q-PCR

En el estudio de la expresión de los genes osteogénicos estudiados, encontramos una elevada variación interpersonal.

Los resultados de la expresión de OPG se encuentran representados en la figura 1. Ninguna de las condiciones diferentes de cultivo influyó significativamente en la expresión génica de OPG en los tres grupos estudiados, ni mostró diferencias entre los tres grupos. Sólo la situación de hiperglucemia y más aún la suma de hiperglucemia y AGEs, llevó a una mayor expresión de OPG en el grupo OP, llegando a ser hasta de 1,7 veces en este último caso, respecto al grupo control.

La expresión génica de RANKL (Figura 2) se vio aumentada en el grupo OP+DM, aunque no de manera significativa, siendo la expresión en la condición alta en glucosa mayor, tanto con respecto a la condición control como al grupo control (1,9 y 2,3 veces mayor, respectivamente). Lo mismo le ocurre en la condición alta en glucosa suplementado con AGEs (4,6 vs. condición control y 4,4 veces vs. grupo control, respectivamente). Los resultados mostraron un descenso de la expresión génica de RANKL en presencia de una alta concentración de glucosa, tanto en el grupo control como en el grupo OP; sin embargo, en presencia de AGEs la expresión fue similar a condición control en ambos grupos.

Los valores de la ratio RANKL/OPG (Figura 3) se mantuvieron constantes en el grupo control; sin embargo, en el grupo OP+DM se vieron incrementados ante todas las condiciones experimentales. Con respecto al grupo OP se produjo una disminución en presencia de glucosa elevada y un aumento, similar al que observamos en el grupo diabético, en glucosa elevada más AGEs.

En el caso de la expresión génica de Runx2 (Figura 4) encontramos un incremento significativo en el grupo OP+DM con respecto al grupo control en la condición experimental que combina glucosa alta y AGEs (OA = 1,08 ± 0,43; OP+DM = 3,33 ± 0,73; p=0,039). En esta misma condición también observamos un aumento de expresión en el grupo OP, aunque no fue significativo.

Por ultimo, los resultados de la expresión génica de AGER (Figura 5) fueron muy similares entre los grupos de estudio, siendo más altos que la condición control. Sin embargo, estos resultados no fueron significativos en ninguno de los grupos para ninguna de las condiciones experimentales.

No encontramos ninguna correlación estadísticamente significativa entre los parámetros bioquímicos y antropométricos (Tabla 1) y los genes implicados en el metabolismo óseo estudiados (Figuras 1-5).

Discusión

Los resultados más importantes del presente estudio nos demuestran que la adición de glucosa, a concentraciones elevadas, y sobre todo la suma de glucosa y AGEs, a cultivos de hOB de pacientes con DM2 y fractura de cadera incrementa la expresión

Figuras 1-5. Efecto de una concentración elevada de glucosa y productos finales de glicosilación sobre la expresión de genes relacionados con el metabolismo óseo en cultivos primarios de osteoblastos humanos. Los cultivos primarios de hOB fueron incubados hasta la confluencia, tras la cual se les realizó un pase celular. Una vez alcanzada de nuevo la confluencia se diferenciaron las condiciones de cultivo durante 24 h: control normoglucémico (4,5 mM de glucosa), control osmótico (25 mM de manitol), tratamiento alto en glucosa (25 mM de glucosa) y tratamiento alto en glucosa suplementado con AGEs (25 mM de glucosa y 0,1 mg/ml de AGEs). Se realizó el análisis de la expresión génica en respuesta a los tratamientos mediante PCR *real time* cuantitativa. Se utilizó el método de la $\Delta\Delta C_t$ y los resultados fueron referenciados tanto al gen endógeno 18S Ribosomal como a la condición control (4,5 mM de glucosa), la cual fue establecida como 1.

Figura 1. Expresión génica de OPG

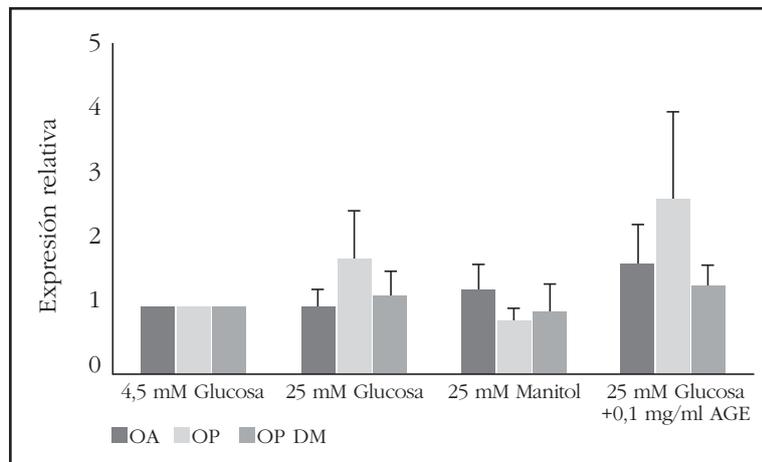
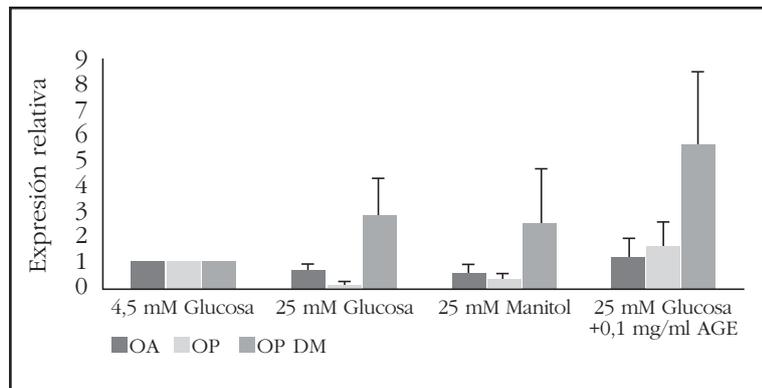


Figura 2. Expresión génica de RANKL



de genes RANKL, la ratio RANKL/OPG y Runx2, respecto a persona sin fractura de cadera ni DM.

Acorde con nuestros resultados, Li y cols. demostraron en estudios en ratas que niveles altos de glucosa en el medio de cultivo, inducen una mayor diferenciación osteoblástica en células de ligamento estimuladas a osteoblastos, a través de un aumento significativo de los niveles de expresión génica de Runx2¹⁹. Sin embargo, otros autores describen otros resultados diferentes según el tipo de células empleadas, los niveles de glucosa en el medio de cultivo y el tiempo de exposición a ella, no siendo éstos consistentes²⁰⁻²³.

Se ha podido comprobar que ratones transgénicos que sobreexpresan Runx2 presentan igualmente un aumento en la expresión de RANKL, dando como resultado ratones con una importante pérdida de masa ósea. En este caso los autores asociaron estos hallazgos al bloqueo de la diferenciación de osteoblastos, es decir, la sobreexpresión de Runx2 estaba relacionada con un mayor número de osteoblastos menos diferenciados que expresan una mayor cantidad de RANKL, activando la osteoclastogénesis y generando así un mayor número de osteoclastos maduros²⁴. La presencia de altas concentraciones sanguíneas de glucosa y AGEs suelen ser alteraciones metabólicas bastante frecuentes en pacientes diabéticos, según se desprende de nuestros resultados, condiciona una sobreexpresión de Runx2 en células osteoblásticas, así como de la expresión de la ratio RANKL/OPG, lo cual puede llevar a un tasa de remodelación incrementada y tener una influencia negativa sobre la resistencia ósea.

Nosotros hemos constatado en nuestro estudio el aumento de RANKL y ratio RANKL/OPG, más elevado sobre todo en el grupo OP+DM. De Amorim y cols. han encontrado que en ratas diabéticas con fractura tibial se produce un aumento de la ratio RANKL/OPG con respecto a las ratas sanas, lo que respalda nuestros resultados²⁵.

Nos llama la atención que los osteoblastos de pacientes con fractura de cadera, con y sin DM2, son los que presentan una mayor variabilidad en la expresión de los genes de estudio ante los estímulos realizados en las diferentes situaciones de los cultivos *in vitro*. En este sentido, en anteriores investigaciones de nuestro grupo llevados a cabo en cultivos de hOB de pacientes con

fractura de cadera frente a personas con artrosis, comprobamos también que los pacientes con osteoporosis eran los que presentaban mayores modificaciones en la expresión génica ante los diferentes estímulos²⁶⁻²⁸. Esto puede indicar que, *in vivo*, estas células de pacientes osteoporóticos ya están condicionadas, por el ambiente en que se encuentran, a unos niveles de respuesta mayores que los de un individuo con metabolismo óseo sano. Igualmente, los pacientes con DM2 con una alteración en el metabolismo óseo inducida por la hiperglucemia y el estrés oxidativo habitual, son también los que más responden ante las condiciones *in vitro* que hemos experimentado.

La expresión génica de AGER se vio aumentada tanto en la condición alta en glucosa como en la alta en glucosa suplementada con AGEs en los grupos control (OA) y osteoporótico (OP), pero no así en el grupo diabético (OP+DM), que resultaron similares a la condición basal. Estos resultados coinciden con los obtenidos en células MC3T3E1 por Mercer y cols.¹⁷ y en osteoblastos humanos por Franke y cols.¹⁸, donde analizan la expresión de AGER en cultivos expuestos a AGEs. En ellos se sugiere que a consecuencia de la presencia de una concentración mayor de AGEs, se produce una mayor activación AGE-AGER, lo que causaría disfunción osteoblástica. Los resultados, con respecto a la expresión de AGER, en el grupo OP+DM indican que los osteoblastos de estos pacientes podrían sufrir algún tipo de habituación a niveles extracelulares altos en glucosa y AGEs, lo cual les hace no reaccionar ante estos estímulos, al menos durante las primeras 24 h de tratamiento. La interacción de AGEs con sus receptores altera la señalización celular, promueve la expresión de genes, aumenta la liberación de moléculas pro-inflamatorias y aumenta la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), con el consecuente estrés oxidativo. A su vez, el ambiente hiperglicémico a largo plazo, como ocurre en la diabetes, incrementa la producción de AGEs y de ROS, pudiendo causar un descenso en la proliferación y un aumento de la apoptosis en los osteoblastos²⁹.

Hemos podido comprobar que los pacientes con fractura de cadera sin DM presentaron niveles elevados de PTH y bajos de IGF-1, condiciones ambas que se asocian a la osteoporosis senil y la fractura de cadera. Es conocido que con la edad existen menores niveles de vitamina D, como consecuencia del menor aporte, la menor absorción y la menor exposición solar, que lleva a un hiperparatiroidismo secundario, con el consiguiente incremento en el remodelado óseo y el mayor riesgo de padecer fracturas³⁰. En personas de edad avanzada también se describen niveles bajos de IGF-1 en suero que se correlaciona con una baja densidad mineral ósea y con un riesgo de fractura incrementado³¹.

Figura 3. Ratio RANKL/OPG

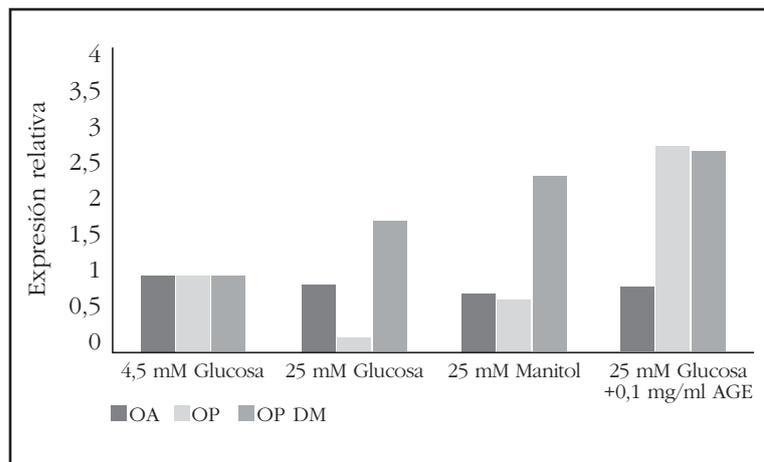


Figura 4. Expresión génica de Runx2

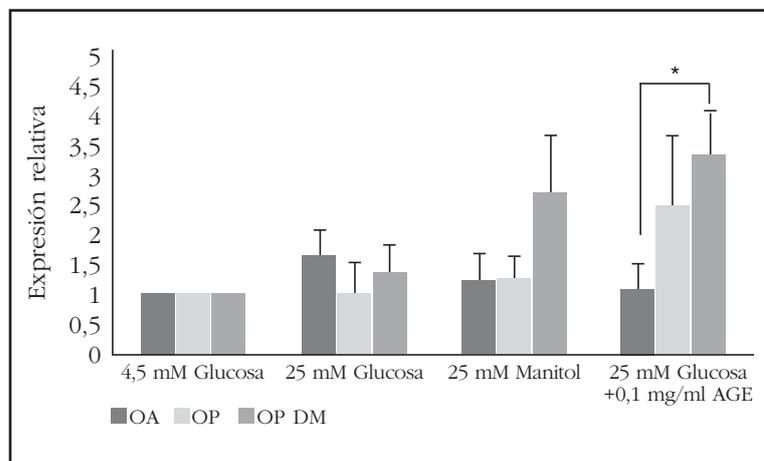
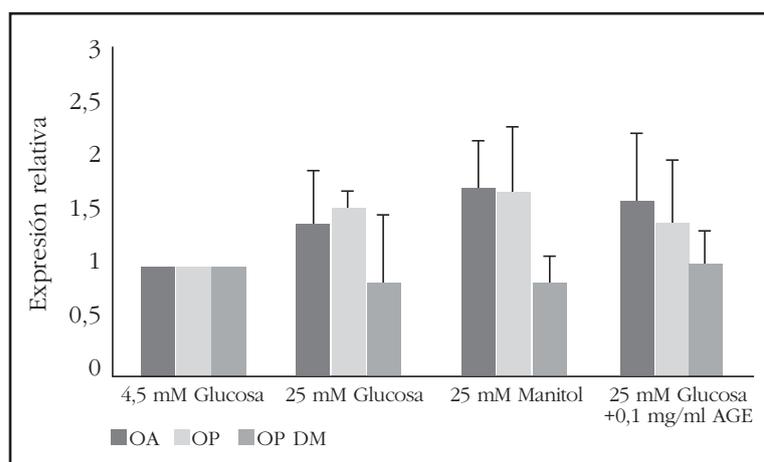


Figura 5. Expresión génica de AGER



Si bien es verdad que la mayoría de los resultados que hemos encontrado puede que no hayan sido estadísticamente diferentes por pequeño tamaño muestral, hemos de tener en cuenta también que el grupo de pacientes con DM2 llevaba escaso tiempo de evolución de enfermedad (media de 5 años)

y con un control metabólico muy adecuado (HBA1c media de 6,5%). Como se sabe, las complicaciones de la diabetes son tanto más acusadas como mayor sea su tiempo de evolución y cuanto más alterado se halle el metabolismo hidrocarbonado³. Entre las limitaciones del presente estudio la más importante es el hecho de no poder contar con un grupo de personas verdaderamente sanas de las que poder obtener biopsias óseas, teniendo que utilizar como referencia personas con artrosis, que por lo general y dada la naturaleza de esta patología, siempre van a ser de menor edad que los pacientes que se fracturen la cadera, siendo conscientes de que la edad es uno de los factores independientes que más influyen sobre las alteraciones en el remodelado óseo. Por último, sería conveniente analizar si las alteraciones génicas encontradas repercuten a nivel proteico o no.

En conclusión y a la vista de nuestros resultados, podemos señalar que la presencia de hiperglicemia y AGEs altera la expresión génica de RANKL, ratio RANKL/OPG y Runx2 en cultivos de osteoblastos de pacientes con fractura osteoporótica y en diabéticos con este tipo de fracturas, especialmente en estos últimos. Ello podría generar alteraciones en el remodelado óseo (niveles más altos de β -Crosslaps y PINP) que podría explicar, al menos en parte, la menor resistencia ósea y el aumento de incidencia de fracturas no traumáticas en estos pacientes.

Bibliografía

- Schwartz AV, Sellmeyer DE. Diabetes, fracture, and bone fragility. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:105-11.
- Roszer T. Inflammation as death or life signal in diabetic fracture healing. *Inflamm Res* 2011;60:3-10.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009;84:45-55.
- Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010;21:195-214.
- Patel S, Hyer S, Tweed K, Kerry S, Allan K, Rodin A, et al. Risk Factors for Fractures and Falls in Older Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Calcif Tissue Int* 2008;82:87-91.
- Blakytyn R, Spraul M, Jude EB. Review: the diabetic bone: a cellular and molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10:16-32.
- Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes* 2011;2:41-8.
- Henriksen K, Neutzsky-Wulff AV, Bonewald LF, Karsdal MA. Local communication on and within bone controls bone remodelling. *Bone* 2009;44:1026-33.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
- Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res* 2010;339:189-95.
- Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997;89:755-64.
- Wilton R, Yousef MA, Saxena P, Szpunar M, Stevens FJ. Expression and purification of recombinant human receptor for advanced glycation endproducts in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif* 2006;47:25-35.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15:2-12.
- Blakytyn R, Spraul M, Jude EB. Review: the diabetic bone: a cellular and molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10:16-32.
- Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998;37:586-600.
- Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, MacLellan CM, Raptis M, Liu R, Pischon N, Trackman PC, Gerstenfeld L, Graves DT. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone* 2007;40:345-53.
- Mercer N, Ahmed H, McCarthy AD, Etcheverry SB, Vasta GR, Cortizo AM. AGE-R3/galectin-3 expression in osteoblast-like cells: regulation by AGEs. *Mol Cell Biochem* 2004;266:17-24.
- Franke S, Siggelkow H, Wolf G, Hein G. Advanced glycation endproducts influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem* 2007;113:154-61.
- Li H, Jiang LS, Dai LY. High glucose potentiates collagen synthesis and bone morphogenetic protein-2-induced early osteoblast gene expression in rat spinal ligament cells. *Endocrinology* 2010;151:63-74.
- Guan CC, Yan M, Jiang XQ, Zhang P, Zhang XL, Li J, et al. Sonic hedgehog alleviates the inhibitory effects of high glucose on the osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells. *Bone* 2009;45:1146-52.
- Barbagallo I, Vanella A, Peterson SJ, Kim DH, Tibullo D, Giallongo C, et al. Overexpression of heme oxygenase-1 increases human osteoblast stem cell differentiation. *J Bone Miner Metab* 2010;28:276-88.
- Zhen D, Chen Y, Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications* 2010;24:334-44.
- Wang W, Zhang X, Zheng J, Yang J. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Mol Cell Biochem* 2010;338:115-22.
- Schiltz C, Prouillet C, Marty C, Merciris D, Collet C, de Vernejoul MC, et al. Bone loss induced by Runx2 overexpression in mice is blunted by osteoblastic overexpression of TIMP-1. *J Cell Physiol* 2010;222:219-29.
- De Amorim FP, Ornelas SS, Diniz SF, Batista AC, Da Silva TA. Imbalance of RANK, RANKL and OPG expression during tibial fracture repair in diabetic rats. *J Mol Histol* 2008;39:401-8.
- Giner M, Montoya MJ, Vázquez MA, Rios MJ, Moruno R, Miranda MJ, et al. Modifying RANKL/OPG mRNA expression in differentiating and growing human primary osteoblasts. *Horm Metab Res* 2008;40:869-74.
- Giner M, Rios MA, Montoya MA, Vázquez MA, Naji L, Pérez-Cano R. RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from post-menopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;113:46-51.
- Giner M, Rios MJ, Montoya MJ, Vázquez MA, Miranda C, Pérez-Cano R. Alendronate and raloxifene affect the osteoprotegerin/RANKL system in human osteoblast primary cultures from patients with osteoporosis and osteoarthritis. *Eur J Pharmacol* 2011;650:682-7.
- Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:43-55.
- Bienaimé F, Prié D, Friedlander G, Souberbielle JC. Vitamin D metabolism and activity in the parathyroid gland. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:30-41.
- Gamero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum IGF-I and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:898-9.

Alvisa-Negrín JC, González-Reimers E, Hernández-Betancor I, Martín-González C, Fernández-Rodríguez C, Rodríguez-Rodríguez E, Santolaria Fernández F

Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias - La Laguna - Tenerife

Ángulo de Cobb, deformidad vertebral y fracturas en pacientes alcohólicos

Correspondencia: Julio César Alvisa Negrín - Hospital Universitario de Canarias - Servicio de Medicina Interna - Carretera Ofra s/n, La Cuesta - 38320 La Laguna - Tenerife (España)
Correo electrónico: jcalvisa@yahoo.es

Fecha de recepción: 06/06/2011

Fecha de aceptación: 22/12/2011

Resumen

Fundamento: La hipercifosis y la deformidad vertebral se relacionan con fracturas vertebrales. No existen estudios en alcohólicos crónicos.

Objetivo: Analizar la relación existente entre el ángulo de Cobb y distintos grados de deformidad vertebral con la masa ósea y diversas variables relacionadas con el metabolismo óseo en pacientes alcohólicos crónicos.

Material y métodos: Se incluyó a 57 varones alcohólicos de 52 ± 12 años de edad. Se calculó el ángulo de Cobb y se midió el grado de deformidad vertebral de T7, T8, T9 y T10 usando el MorphoXpress® y la radiografía de tórax. Se determinó la masa ósea de columna y cadera mediante DXA Hologic Waltham 2000, y las fracturas clínicas prevalentes con la historia clínica. Además, se analizó el estado nutricional, la intensidad de alcoholismo, las variables de función hepática, la presencia de cirrosis hepática y el metabolismo óseo. Los resultados fueron igualmente estudiados en 20 controles de similar edad y sexo.

Resultados: Los pacientes tenían un mayor ángulo de Cobb en comparación con controles ($30 \pm 9^\circ$ vs. $17 \pm 5^\circ$, respectivamente, $p < 0,001$). Los cirróticos tenían menor masa ósea que los no cirróticos en vértebras lumbares ($p < 0,01$) y cuello femoral ($p = 0,02$). Las deformidades en T7, T8, T9 y T10 se relacionan con una mayor cifosis, mayor tiempo de consumo y con las fracturas vertebrales prevalentes ($p < 0,01$), no vertebrales ($p < 0,002$), y de cadera ($p < 0,001$). Existían 65 fracturas prevalentes, 46 costales, 12 vertebrales y 7 de cadera. Los pacientes con mayor ángulo de Cobb tenían más fracturas vertebrales ($p < 0,01$) y no vertebrales ($p = 0,04$) así como mayor tiempo de consumo de alcohol ($p = 0,02$).

Conclusiones: Los alcohólicos crónicos presentan mayor cifosis que los controles. La deformidad vertebral en cuña o bicóncava se relaciona con una mayor cifosis, mayor consumo de alcohol y fracturas prevalentes. Un mayor ángulo de Cobb se relaciona con fracturas vertebrales prevalentes en esta serie. Los bebedores más intensos tenían un mayor ángulo de Cobb y presentaron más fracturas.

Palabras clave: hipercifosis, ángulo de Cobb, fracturas vertebrales, alcoholismo.

Cobb angle, vertebral deformity and fractures in alcoholic patients

Summary

Background: Hypercyphosis and vertebral deformity are related to vertebral fractures. There are no studies in chronic alcoholics.

Objective: To analyse the relationship which exists between the Cobb angle and different degrees of vertebral deformity, and bone mass and various variables related to bone metabolism in chronic alcoholic patients.

Material and methods: 57 alcoholic males aged 52 ± 12 years were included. The Cobb angle was calculated and the degree of vertebral deformity of T7, T8, T9 and T10 was measured using MorphoXpress® and thoracic X-ray. The bone mass in the spine and hip were determined using a DXA Hologic Waltham 2000, and existing clinical fractures with the clinical history. In addition, the nutritional state, the degree of alcoholism, variables of hepatic function, the presence of hepatic cirrhosis, and bone metabolism, were analysed. The results were also studied in 20 controls of similar age and of the same sex.

Results: The patients had a greater Cobb angle in comparison with the controls ($30 \pm 9^\circ$ vs $17 \pm 5^\circ$, respectively, $p < 0.001$). Those with cirrhosis had lower bone mass than those without in the lumbar vertebrae ($p < 0.01$) and femoral neck ($p = 0.02$). The deformities in T7, T8, T9 and T10 were associated with a greater cyphosis, longer period of consumption and with existing vertebral fractures ($p < 0.01$), non-vertebral fractures ($p < 0.002$) and hip fractures ($p < 0.001$). There were 65 existing fractures, 46 in the rib, 12 vertebral and 7 in the hip. The patients with a higher Cobb angle had more vertebral ($p < 0.01$) and non-vertebral ($p = 0.04$) fractures, as well as a longer period of alcohol consumption ($p = 0.02$).

Conclusions: Chronic alcoholics have greater cyphosis than the controls. Wedge or biconcave vertebral deformities are related with a greater cyphosis, higher consumption of alcohol and existing fractures. In this series a higher Cobb angle is related to existing vertebral fractures. The most intensive drinkers had a higher Cobb angle and more fractures.

Key words: hypercyphosis, Cobb angle, vertebral fractures, alcoholism.

Introducción

El paciente alcohólico crónico, en la cuarta o quinta década de su vida, tiene un descenso de la densidad mineral ósea (DMO) equiparable a la del anciano¹. Este descenso de DMO junto con el peculiar estilo de vida, con propensión al traumatismo por caídas accidentales o por agresiones, permitió a Oppenheim (1977)² acuñar el término "Battered alcoholic Syndrome" para designar a aquellos pacientes alcohólicos con tres o más fracturas en distintos estadios evolutivos.

La patología ósea del alcohólico crónico consiste fundamentalmente en una osteoporosis de bajo recambio³ donde juega un papel esencial la malnutrición, la hepatopatía crónica, las alteraciones pancreáticas, y las alteraciones hormonales y del estilo de vida (paro, marginación, escaso ejercicio).

En varones, la frecuencia de una fractura vertebral osteoporótica por compresión se estima en aproximadamente un 5%, lo que produce una pérdida de altura y/o angulación vertebral con desarrollo progresivo de cifosis torácica⁴.

En alcohólicos crónicos, la relación entre masa ósea y fracturas ha sido poco estudiada. La prevalencia de fracturas diagnosticadas mediante una radiografía de tórax en alcohólicos varía en distintas series analizadas desde un 8,7- 36%⁵. Estudios previos han descrito en pacientes alcohólicos una asociación entre fracturas vertebrales y fracturas

periféricas a pesar de una DMO por encima del umbral de fractura, sugiriendo el empleo de técnicas de imagen radiológicas convencionales unido al de la densitometría ósea para el diagnóstico de osteoporosis en estos pacientes⁶.

Los cambios en la curvatura de la cifosis torácica pueden relacionarse con la intensidad y tipo de deformidad o fractura vertebral y no vertebral existente en pacientes alcohólicos. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron comparar el ángulo de Cobb de pacientes alcohólicos con el de una población control, y analizar la relación existente entre dicho ángulo y la deformidad vertebral medida con el uso de MorphoXpress®, con la DMO, variables de metabolismo óseo, de función hepática, intensidad del alcoholismo y fracturas prevalentes vertebrales y no vertebrales.

Materiales y métodos

Hemos diseñado un estudio prospectivo, unicéntrico, donde hemos incluido 57 pacientes varones alcohólicos ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias de mayo de 2005 a junio de 2007, de forma consecutiva, por complicaciones orgánicas del alcoholismo, síndrome de abstinencia alcohólica o descompensación de cirrosis hepática. Clasificamos a los enfermos en cirróticos y no cirróticos en función de variables clínicas, analíticas y de imagen.

Tabla 1. Características generales de pacientes y controles

	Pacientes (n=57)	Controles (n=20)	p
Edad	52 ± 12	50 ± 9	NS
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24,1 ± 3,1	25,6 ± 2,8	NS
Valoración nutricional subjetiva (normal/moderada/intensa)	30/12/15	20/0/0	p<0,001
Consumo de alcohol (g)	201 ± 79	<10	
Ángulo de Cobb (grados)	30 ± 9	17 ± 5	p<0,001
Osteocalcina (ng/ml)	3,3 ± 3,1	7,0 ± 2,5	p<0,001
Telopéptido (ng/ml)	0,59 ± 0,40	0,19 ± 0,10	p<0,001
Vitamina D (pg/ml)	29,1 ± 15,2	82,5 ± 27,6	p<0,001
IGF-1 (ng/ml)	95,9 ± 101,1	179,32 ± 97,25	p<0,001
PTH sérica (pg/ml)	77,2 ± 136,4	75,2 ± 105,8	NS

NS: no significativo

Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedades neoplásicas, hepatopatías crónicas de otro origen o con infección VIH para evitar factores de confusión a la hora del estudio, así como los que tomaban fármacos que pudieran interferir con el metabolismo del calcio. El grupo control estaba compuesto por 20 varones sanos bebedores de menos de 10 g/día de alcohol.

Una vez aprobado el consentimiento informado, se revisó la historia clínica y obtuvimos los antecedentes y localizaciones de fracturas previas, intensidad del alcoholismo, repercusión orgánica y clínica de la enfermedad alcohólica, cirrosis hepática (ascitis y encefalopatía) y estado nutricional.

- Se realizó analítica general de rutina y se determinó, además:

1- Hormonas relacionadas con el metabolismo óseo: IGF-1, hormonas tiroideas (T4 libre), parathormona (PTH), vitamina D, cortisol, estradiol, testosterona.

2- Variables relacionadas con el recambio óseo: osteocalcina, telopéptido, osteoprotegerina (OPG) y RANKL.

3- Función hepática valorada mediante la Actividad de Protrombina. Albúmina y bilirrubina sérica.

- Se hizo un análisis del estado nutricional de los enfermos mediante el cálculo de la valoración nutricional subjetiva (VNS)⁷, donde:

1- Normonutridos: 0-2 puntos.

2- Desnutrición moderada: 3-4 puntos.

3- Desnutrición intensa: 5-10 puntos.

Para ello, se realizó una valoración antropométrica mediante dinamometría, pliegue tricípital y perímetro braquial.

- Radiografías de tórax postero-anterior y late-

ral: con la radiografía lateral de tórax se determinó el grado de curvatura torácica mediante el cálculo del ángulo de Cobb entre T1 y T12, y se estudió la morfología de los cuerpos vertebrales para el diagnóstico de fractura vertebral prevalente. Se definió fractura vertebral prevalente a la presencia en el momento de inclusión en el estudio de -al menos- una reducción del 20% de la altura anterior, media o posterior del cuerpo vertebral, según los criterios de Genant, o la presencia de acuñaamiento o aplastamiento vertebral visible.

- MorphoXpress[®] (deformidad y fractura): se evaluó la morfometría vertebral en T7, T8, T9 y T10. Ambas evaluaciones fueron realizadas por un único observador. El sistema MorphoXpress[®] es un método de lectura digitalizada de radiología estándar o digital de columna vertebral dorso-lumbar, en su proyección lateral. Tras la digitalización de la imagen radiológica, se compara ésta mediante un sistema experto, con la base de datos interna del equipo, que consta de más de 3.000 imágenes, a fin de identificar de forma tridimensional las diferentes vértebras a analizar. Tras este estudio tridimensional, el equipo coloca seis puntos en cada vértebra a analizar, permitiendo al operador la modificación de estos puntos para un mejor ajuste visual. Al validar la imagen así obtenida, el *software* calcula las diferentes alturas vertebrales a partir de los puntos colocados, y detecta la existencia y severidad de la deformidad y fractura vertebrales. Este método ha demostrado una elevada precisión y escasa variabilidad interobservador⁸.

- Densitometría: determinamos la masa ósea a nivel de columna lumbar (L2, L3, L2-L4), cuello femoral cadera, extremidades, parrillas costales, columna dorso-lumbar y pelvis, mediante DEXA con HOLOGIC[®] QDR-2000 (Waltham, MA, USA).

Tabla 2. Densidad mineral ósea en cirróticos y no cirróticos

	Cirróticos (n=29)	No cirróticos (n=28)	P
Columna dorsal	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	NS
Columna lumbar	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	p=0,01
Cuello femoral	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,2	p=0,02
Cadera total	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	p=0,05
Pelvis	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	p=0,008
Pierna derecha	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	p=0,01
Pierna izquierda	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	NS
Brazo derecho	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	p=0,001
Brazo izquierdo	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	p=0,001
Parrilla costal derecha	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	p=0,02
Parrilla costal izquierda	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	p=0,001

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro Centro (2009/23), y se adapta a las normas de Helsinki de 1975.

Análisis estadístico

En primer lugar, se determinó si las variables guardaban una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Si bien la mayoría de ellas presentaban una distribución paramétrica, algunas como fractura, IGF-1, PTH, osteocalcina y RANK, presentaban una distribución no paramétrica. Por lo tanto, para la estadística inferencial univariante se empleó, en caso de variables paramétricas, t de Student para comparar una variable entre dos grupos, análisis de VARIANZA (en el caso de tres o más grupos) y, posteriormente, el test de Student-Newman-Keuls (SNK) para discernir entre qué grupos se establecían las diferencias, y test de correlación de Pearson para analizar las relaciones entre dos parámetros cuantitativos. Dada la relación de la masa ósea con la edad, se realizó estudio de covarianza con estos parámetros.

En el caso de distribuciones no paramétricas, se utilizó la U de Mann-Whitney para analizar diferencias entre 2 grupos, y Kruskal-Wallis para analizar diferencias entre 3 ó más grupos, así como la correlación de Spearman.

Resultados

Los 57 pacientes alcohólicos estudiados tenían una edad media de 52 ± 12 años y eran todos bebedores hasta el momento del ingreso, con un consumo de más de 201 ± 79 g/día de alcohol. El tiempo medio de consumo era de 28 ± 11 años. La dosis total acumulada de alcohol fue de 29 kg-alcohol/kg (Tabla 1).

El 53% de los pacientes eran cirróticos (29 pacientes) y el 47% no cirróticos (28 pacientes). No había diferencias entre las edades de ambos grupos (p=0,27).

El ángulo de Cobb medido entre T1 y T12 en el grupo de pacientes era de 30 ± 9° y en controles de 17 ± 5° (p<0,0001).

Las deformidades de las vertebra estudiadas están expresadas como porcentaje de pérdida de altura en pared anterior (acuñamiento), altura central (bicóncava) y global (aplastamiento).

Las medias de acuñamiento de T7 eran del 16 ± 9%, deformidad bicóncava del 15 ± 7% y aplastamiento 3 ± 4%.

El acuñamiento de T8 era de media del 13 ± 8%, mientras la deformidad bicóncava y el aplastamiento eran del 13 ± 9% y 10 ± 8% respectivamente. El acuñamiento vertebral de T9 era de media 14 ± 9%, la deformidad bicóncava del 15 ± 8% y el aplastamiento de 7 ± 6%. Las deformidades en cuña de T10 eran de media 14 ± 9%, bicóncava del 15 ± 9% y aplastamiento del 2 ± 5%.

En el grupo de pacientes se detectaron un total de 65 fracturas: 46 fracturas costales, 12 fracturas vertebrales y 7 fracturas de cadera. El número de fracturas fue similar en cirróticos y no cirróticos (vertebrales, no vertebrales y costales).

Eran fumadores un 66% de los pacientes con un índice paquetes/año (IPA) medio de 29 ± 22. No existían diferencias en el ángulo de Cobb (p=0,6) ni en la morfometría vertebral (p=0,2) al comparar fumadores y no fumadores.

Los cirróticos tenían menos masa ósea que los no cirróticos en las distintas áreas analizadas (Tabla 2). El ángulo de Cobb en pacientes cirróticos (29 ± 9°) y no cirróticos (28 ± 8°) fue similar

($p=0,6$). La intensidad de la cifosis torácica no se relacionó con el estadio de Child-Pugh ni con otras variables clínicas (ascitis y encefalopatía) o analíticas (protrombina, albúmina y bilirrubina) de función hepática. En el grupo de pacientes el acuñaamiento de T7 ($p<0,01$) y la deformidad bicóncava de T8 se relacionó con un mayor ángulo de Cobb.

En cuanto a las deformidades encontramos que el aplastamiento de T7 se relacionó con la presencia de ascitis ($p=0,009$) y elevados valores de PTH ($p=0,02$) y T4 libre ($p=0,01$), mientras que el acuñaamiento estaba relacionado con un menor pliegue tricipital ($p=0,04$). El acuñaamiento de T8 se relacionó con una disminución de actividad de protrombina ($p=0,01$) y la deformidad bicóncava se relacionó con disminución de la osteocalcina ($p=0,03$). El acuñaamiento de T9 se relacionó con la presencia de ascitis ($p=0,04$), valores bajos de IGF-1 ($p=0,01$) y elevados de cortisol ($p=0,005$) mientras que la deformidad bicóncava de T10 se relacionó con la T4 libre ($p=0,01$).

En cuanto a las fracturas vertebrales prevalentes los pacientes fracturados presentaban una mayor cifosis y, por lo tanto, un mayor ángulo de Cobb en comparación con los que no la tenían ($p<0,01$) (Figura 1).

Los pacientes con fractura vertebral tenían una mayor deformidad bicóncava de T7 ($p=0,002$) y T8 ($p<0,01$), así como acuñaamiento de T8 ($p=0,04$). No obstante, al introducir la cuantía de ingesta diaria en gramos y el tiempo de consumo como covariables vemos que, en lo que respecta a la deformidad bicóncava de T7, la relación es dependiente del tiempo de consumo. Esto no ocurre con T8. La fractura prevalente de cualquier tipo se relacionó con la deformidad bicóncava de T7 ($p=0,02$) y T10 ($p=0,009$), aunque en ambos casos esta relación dependía del tiempo de consumo. El acuñaamiento de T10 se relacionó con la fractura de cadera ($p<0,0001$) y con la fractura costal ($p<0,002$), aunque en este caso la cantidad diaria de ingesta etílica desplaza a la deformidad vertebral.

No encontramos ninguna relación entre el ángulo de Cobb y las fracturas de cadera o costales.

Los pacientes con más tiempo de consumo tenían un mayor ángulo de Cobb ($p=0,02$) (Figura 2) y mayor acuñaamiento de T7 ($p=0,03$) y T8 bicóncava ($p=0,03$).

Los pacientes con alguna fractura llevaban más tiempo de consumo en comparación con los no fracturados ($p=0,04$), y la ingesta era más intensa con una dosis total acumulada más elevada ($p=0,02$).

Los pacientes con fracturas costales consumían más alcohol diariamente (228 ± 96 g/día, $p=0,03$) en comparación con los no fracturados (163 ± 64 g/día, $p=0,012$) (Figura 3).

En esta serie, no encontramos relación entre el ángulo de Cobb y las variables del estado nutricional, parámetros y hormonas del metabolismo calcio-fosfórico, ni con los marcadores de síntesis o reabsorción óseas.

Figura 1. Ángulo de Cobb y fractura vertebral

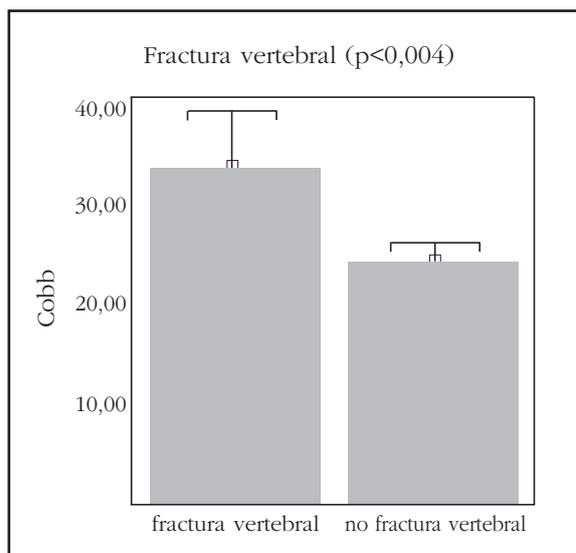


Figura 2: Ángulo de Cobb y tiempo de consumo

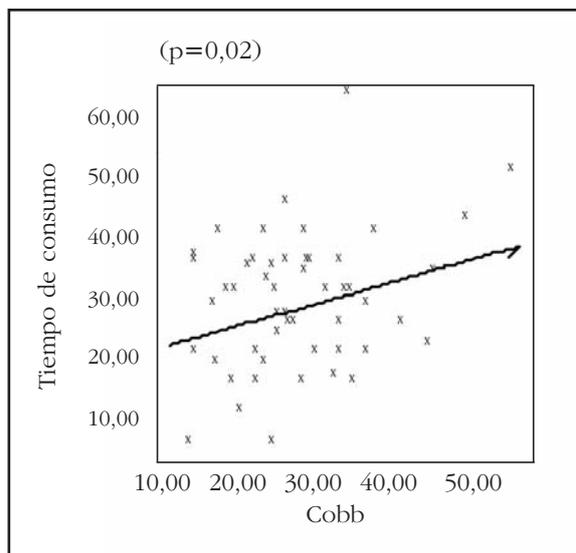
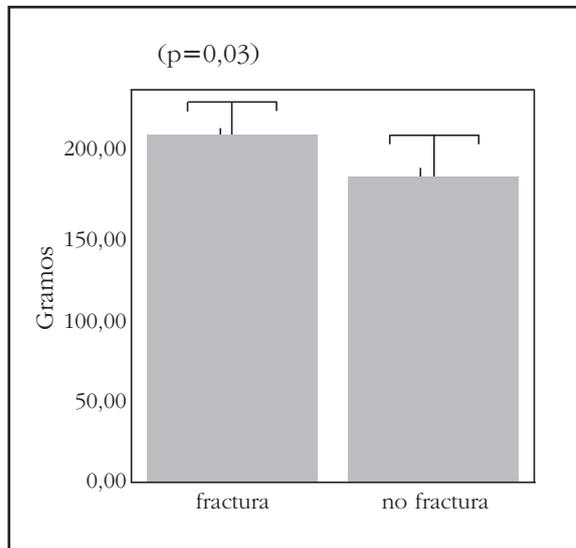


Figura 3: Fracturas costales y consumo diario de alcohol (gramos)



Discusión

En pacientes alcohólicos es frecuente el descenso de la masa ósea, siendo más intensa la afectación en cirróticos. Nuestros pacientes tienen menor masa ósea a nivel de la columna lumbar, pelvis, extremidades y cadera, datos que concuerdan con estudios previos⁹⁻¹¹. La osteopatía del alcohólico es multifactorial. El alcohol ejerce un efecto lesivo dual sobre el hueso; por un lado, afecta a la síntesis ósea por toxicidad osteoblástica¹² y, por otra parte, aumenta la reabsorción ósea al estimular la actividad osteoclástica y la osteoclastogénesis mediante la IL-6 y la inducción del RANKL¹³. Además, sus efectos tóxicos sobre el músculo y el sistema nervioso parecen relacionarse con un mayor riesgo de caídas. Finalmente otros factores relacionados con la propensión a traumatismos, caídas, marginación social, alimentación irregular entre otras contribuyen a la pérdida ósea y fracturas en alcohólicos¹⁴⁻¹⁵.

El ángulo de cifosis torácica aumenta con la edad y se relaciona con osteoporosis subyacente y/o presencia de fracturas vertebrales¹⁶. La postura hipercifótica y los cambios posturales ofrecen una capacidad predictiva clínica que no ofrecen los marcadores de osteoporosis¹⁶. Estudios epidemiológicos han demostrado que la postura hipercifótica se asocia a deterioro de la función pulmonar, física, caídas, fracturas y mortalidad.

Como parte de los efectos del consumo de alcohol sobre el metabolismo óseo se sabe que aumenta el riesgo relativo de fractura vertebral 2,4 veces¹⁷. También se subraya en este estudio¹⁷ la importancia del tabaco en la fractura vertebral, observándose que la concomitancia de ambos factores en un mismo paciente multiplicaba el riesgo de fractura vertebral. En nuestro estudio los alcohólicos presentaban un mayor ángulo de Cobb en comparación con los controles, pero el tabaquismo no incrementaba de forma significativa el ángulo de Cobb. Al clasificar a los enfermos en cirróticos y no cirróticos no encontramos diferencias, y el ángulo de cifosis no se relacionó con la intensidad de la hepatopatía subyacente ni con el estado nutricional. Sin embargo, la presencia de ascitis se relacionó con diversos grados de deformidades de vertebrales dorsales. Como es lógico esperar, los pacientes con más deformidad vertebral y con fracturas vertebrales tenían un mayor ángulo de Cobb y, por lo tanto, una mayor cifosis. Los distintos tipos de deformidad en las vertebrales analizadas se relacionaron de forma significativa con las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera prevalentes; sin embargo, una mayor cifosis no se asoció a fracturas no vertebrales ni de cadera.

El ángulo de Cobb no se relacionó con la masa ósea determinada en columna dorso-lumbar, pelvis, cadera, parrillas costales o miembros, ni con las fracturas no vertebrales y de cadera.

Desde un punto de vista biomecánico el cuadrado de la DMO es proporcional a la resistencia a la compresión de hueso trabecular por lo que disminuciones pequeñas de la DMO estarían asociadas a decrementos significativos de la resis-

tencia ósea¹⁸. En vivo, una alta DMO no implica necesariamente una mayor resistencia biomecánica, lo que pone de manifiesto que otros factores independientes de la DMO se relacionan con la resistencia ósea.

Estos resultados concuerdan con un estudio realizado con 76 alcohólicos crónicos con 27 fracturas vertebrales⁶, donde no encuentran diferencias significativas en la DMO de la columna lumbar en pacientes con y sin fracturas vertebrales, incluso, los pacientes con fracturas vertebrales presentaron más fracturas periféricas.

La intensidad del alcoholismo es un factor relacionado con la osteopatía de estos enfermos¹⁹. En nuestro estudio hemos incluido a pacientes con ingestas importantes, mayores de 200 g de alcohol diarios durante más de 20 años, y hemos observado una relación significativa entre la cantidad de consumo y la deformidad vertebral y el aumento del ángulo de Cobb, existiendo, también, una tendencia a la relación entre el tiempo de consumo y el ángulo de cifosis (dosis y tiempo-dependientes). De esta manera, en los bebedores más intensos encontramos más episodios de fracturas.

El efecto directo del alcohol sobre el osteoblasto es una observación ya antigua. Existen estudios que describen un efecto dosis-dependiente con acción antiproliferativa sobre el osteoblasto²⁰.

La cantidad de mineral óseo presente en el esqueleto depende de la cantidad adquirida durante la fase de desarrollo y maduración esquelética, que alcanza su valor máximo (pico de masa ósea) en la edad adulta. Factores genéticos, nutricionales, ambientales y hormonales contribuyen negativamente en la consecución de una adecuada reserva ósea¹⁸. Uno de los mayores riesgos de desarrollar osteoporosis es la obtención de un pico de masa ósea más bajo en la juventud²¹. El consumo de alcohol, frecuente en adolescentes y jóvenes, tiende a ocurrir en esta etapa lo que compromete la consecución de un pico de masa ósea adecuado. Muchos de nuestros enfermos comenzaron a beber a una edad temprana y han continuado, lo que produce cambios estructurales y funcionales a nivel del hueso a medio y largo plazo²². El consumo de alcohol puede afectar de forma distinta diferentes áreas esqueléticas y las vertebrales parecen más sensibles al daño tras un consumo crónico y su recuperación después de la abstinencia más lento, lo que produciría cambios esqueléticos que pueden persistir, aumentar la fragilidad y causar osteoporosis, deformidad y fractura²².

El uso del MorphoXpress® permite el diagnóstico precoz de la deformidad y la fractura vertebrales mediante el uso de las radiografías convencionales, reduciendo el tiempo necesario para la morfometría, incrementando la exactitud del proceso, con escasa variabilidad intra e interobservador, y facilita un sencillo seguimiento de la evolución vértebra a vértebra.

En estos enfermos existe una elevada incidencia de complicaciones durante el tratamiento de las fracturas²³. Estudios en ratas sugieren que el alcohol ejerce efectos biológicos directos, dosis

dependiente, en el proceso de consolidación de la fractura²⁰ fundamentalmente efecto antiproliferativo y de inhibición de la función osteoblástica. A nivel experimental, se ha comprobado en ratas alcohólicas sometidas a osteotomía del fémur una ausencia total de callo óseo comparado con controles, donde la consolidación era completa²⁰. Chakkalakal *et al.*²⁰ describen una reparación ósea defectuosa, baja rigidez y con una matriz ósea desmineralizada, con deficientes propiedades mecánicas, efectos que mejoran con la abstinencia. Otros estudios encuentran que el etanol produce una inhibición de la formación rápida de hueso "intramembranoso" que caracteriza la consolidación normal en fracturas, y promueve la fibrosis en lugar de la osteogénesis en el foco de reparación, por lo que el osteoide y el tejido fibroso se osifican produciendo una mineralización dismórfica, originando un nuevo tejido con malas propiedades biomecánicas independientemente del contenido mineral óseo²⁴⁻²⁵. Las deficiencias fundamentalmente son en la rigidez de curvatura, fuerza y contenido mineral (*ash density*) en el tejido que forma el callo óseo. Por lo tanto, estos datos refuerzan aún más el efecto lesivo que ejerce el alcohol sobre el esqueleto.

En esta serie llama la atención la ausencia de relación entre la deformidad vertebral y las fracturas con los marcadores óseos y de metabolismo mineral. Es posible que esto se relacione con el peculiar estilo de vida de estos enfermos con propensión a caídas y traumatismos que alteran la morfología ósea y aumentan el riesgo de fracturas.

Conclusiones

Los alcohólicos crónicos presentan un descenso de la DMO en comparación con los controles y mayor grado de cifosis que éstos. La deformidad vertebral en cuña o biconcava se relacionan con una mayor cifosis, mayor consumo de alcohol y fracturas prevalentes. Un mayor ángulo de Cobb se relaciona con una mayor prevalencia de fracturas vertebrales en nuestros pacientes independientemente de la DMO, la función hepática, el estado nutricional y metabolismo óseo. Los bebedores más intensos tenían un mayor ángulo de Cobb y presentaron más fracturas prevalentes.

Bibliografía

- Saville PD. Changes in bone mass with age and alcoholism. *J Bone Joint Surg* 1965;47:492-9.
- Oppenheim WL. The battered alcoholic syndrome. *J Trauma* 1977;17:850-6.
- Rico H, Cabranes JA, Cabello J, Gómez Castresana F, Hernández ER. Low serum osteocalcin in acute alcohol intoxication: a direct toxic effect of alcohol on osteoblasts. *Bone Miner* 1987;2:221-5.
- Bartynski WS, Heller MT, Grahovac SZ, Rothfus WE, Kurs-Lasky M. Severe thoracic kyphosis in the older patient in the absence of vertebral fracture: association of extreme curve with age. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2077-85.
- Keso L, Kivisaari A, Salaspuro M. Fractures on chest radiographs in detection of alcoholism. *Alcohol* 1988;23:53-6.
- Peris P, Guañabens N, Pares A, Pons F, Del Río L, Monegal A, et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int* 1995;57:1114.
- Hernández-Plasencia D, Santolaria F, Hernández-García M, González-Reimers E, Batista N, Jorge J, et al. Subjective nutritional assessment and short term prognosis. *J Nutr Med* 1991;2:151-62.
- Guglielmi G, Stoppino LP, Placentino MG, D'Errico F, Palmieri F. Reproducibility of a semi-automatic method for 6-point vertebral morphometry in a multi-centre trial. *Eur J Radiol* 2009;69:173-8.
- Schnitzler CM, Solomon L. Bone changes after alcohol abuse. *S Afr Med J* 1984;66:30-4.
- Jorge-Hernández JA, González-Reimers E, Torres-Ramírez A, Santolaria-Fernández F, González-García C, Batista-López N, et al. Bone changes in alcoholic liver cirrhosis: a histomorphometrical analysis of 52 cases. *Dig Dis Sci* 1988;33:1089-95.
- Santolaria F, González-Reimers E, Pérez-Manzano JL, Milena A, Gómez-Rodríguez MA, González-Díaz A, et al. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol* 2000;22:147-57.
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and many cause osteoporosis. *Am J Med* 1989;86:782-5.
- Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, et al. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest* 2000;106:887-95.
- Cawthon PM, Harrison SL, Barrett-Connor E, Fink HA, Cauley JA, Lewis CE, et al. Alcohol intake and its relationship with bone mineral density, falls, and fracture risk in older men. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1649-57.
- González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, Milena-Abril A, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Riera A, et al. Rib fractures in chronic alcoholic men: Relationship with feeding habits, social problems, malnutrition, bone alterations, and liver dysfunction. *Alcohol* 2005;37:113-7.
- Kado DM, Lui LY, Ensrud KE, Fink HA, Karlamangla AS, Cummings SR. Study of Osteoporotic Fractures. Hyperkyphosis predicts mortality independent of vertebral osteoporosis in older women. *Ann Intern Med* 2009;150:681-7.
- Seeman E, Melton LJ, O'Fallon WN, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983;75:977-83.
- Kanis JA. Osteoporosis. Reino Unido: Black-well Science Ltd; 1996.
- Pumarino H, González P, Oviedo S, Lillo R, Bustamante E. Assessment of bone status in intermittent and continuous alcoholics, without evidence of liver damage. *Rev Med Clin* 1996;124:423-30.
- Chakkalakal DA, Novak JR, Fritz ED, Mollner TJ, McVicker DL, Garvin KL, et al. Inhibition of bone repair in a rat model for chronic and excessive alcohol consumption. *Alcohol* 2002;36:201-14.
- Schettler AE, Gustafson EM. Osteoporosis prevention starts in adolescence. *J Am Acad Nurse Pract* 2004;16:274-82.
- Lauing K, Himes R, Rachwalski M, Strotman P, Callaci JJ. Binge alcohol treatment of adolescent rats followed by alcohol abstinence is associated with site-specific differences in bone loss and incomplete recovery of bone mass and strength. *Alcohol* 2008;42:649-56.
- Nyquist F, Berglund M, Nilsson BE, Obrant KJ. Nature and healing of tibial shaft fractures in alcohol abusers. *Alcohol Alcohol* 1997;32:91-5.
- Jänicke-Lorenz J, Lorenz R. Alcoholism and fracture healing. A radiological study in the rat. *Arch Orthop Trauma Surg* 1984;103:286-9.
- Nimni ME, Bernick S, Cheung DT, Ertl DC, Nishimoto SK, Paule WJ, et al. Biochemical differences between dystrophic calcification of cross-linked collagen implants and mineralization during bone induction. *Calcif Tissue Int* 1988;42:313-20.

Olmo Fernández-Delgado JA

Servicio de Rehabilitación Hospital de Torrevieja - Alicante

¿Podría el índice FRAX[®] modificar el tratamiento de la osteoporosis?

Correspondencia: Juan Antonio Olmo Fernández-Delgado - Jefe de Servicio de Rehabilitación del Hospital de Torrevieja - Carretera de San Miguel de Salinas - 03180 Torrevieja - Alicante (España)
Correo electrónico: juanolmofernandez@hotmail.com

Fecha de recepción: 24/01/2011

Fecha de aceptación: 31/12/2011

Resumen

Introducción: El índice FRAX[®] es un algoritmo ideado por la OMS que, valorando factores de riesgo, calcula el riesgo absoluto de sufrir cualquier fractura osteoporótica y de cadera en los próximos 10 años. El objetivo de este trabajo es conocer el riesgo de fractura de pacientes con sospecha de osteoporosis, utilizando para ello la herramienta FRAX[®] y comprobar como se modificaría la decisión terapéutica si se utilizase este criterio.

Pacientes y método: Las pacientes se extrajeron de la lista de densitometrías (DXA) realizadas en el Hospital de Torrevieja durante el primer trimestre de 2009. Mediante un muestreo aleatorio simple se seleccionaron 110 mujeres, participando en el estudio 90 de ellas; a todas éstas se les aplicó el FRAX[®], recogiendo el tratamiento para la osteoporosis que seguían y el servicio que había iniciado la prescripción. Se consideró alto riesgo de fractura un valor para la fractura principal >10% o para la fractura de cadera >3%.

Resultados: Quince pacientes (16,66%) tenían un índice de FRAX[®] con alto riesgo de fractura. Sólo el 23% de las pacientes tratadas presentaban un FRAX[®] con alto riesgo de fractura. El 40% de las pacientes con FRAX[®] de alto riesgo no mantenían tratamiento específico.

Conclusiones: La utilización de la herramienta FRAX[®] podría adecuar la indicación de tratamiento en muchos pacientes en los que la decisión se había basado tan sólo en la densitometría ósea.

Palabras clave: índice FRAX[®], tratamiento, osteoporosis.

Could the FRAX® index modify the treatment of osteoporosis?

Summary

Introduction: The FRAX® index is an algorithm devised by the WHO which, by evaluating risk factors, calculates the absolute risk of suffering any osteoporotic fracture or hip fracture in the subsequent 10 years. The aim of this work is to ascertain the risk of fracture in patients with suspected osteoporosis, using the FRAX® tool, and to ascertain how therapeutic decisions would be modified if these criteria were used.

Patients and method: The patients were drawn from a list of densitometries (DXA) carried out in the Hospital of Torrevieja during the first quarter of 2009. Using simple random sampling 110 women were selected, of whom 90 participated in this study. The FRAX® tool was applied to all of them, recording the treatment for osteoporosis which they were following, and the service which had initiated the prescription. A value of >10% for the principal fracture, and a value of 3% for a hip fracture, were considered to indicate a high risk of fracture.

Results: Fifteen patients (16.66%) had a FRAX® index with a high risk of fracture. Only 23% of patients in treatment had a FRAX® index with a high risk of fracture. 40% of those patients with a high risk FRAX® index were not taking any specific treatment.

Conclusions: The use of the FRAX® tool may change the indication for treatment in many patients in whom the decision had been based only on bone densitometry.

Key words: FRAX® index, treatment, osteoporosis.

Introducción

El objetivo de todo tratamiento para la osteoporosis es la prevención de fracturas, tanto la de cadera, por ser la que provoca mayores tasas de mortalidad y de incapacidad, como la fractura osteoporótica de otras regiones esqueléticas por su frecuencia y relación con la disminución de la supervivencia y de la calidad de vida del paciente¹.

Durante muchos años, la principal referencia utilizada para la toma de decisiones terapéuticas ha sido la evaluación de los valores densitométricos, puesto que en éstos se han basado las guías clínicas que hemos utilizado hasta hace poco tiempo².

Pero, si bien la densitometría ósea se sigue considerando la prueba de elección para el diagnóstico de osteoporosis y el principal predictor de fracturas³⁻⁶, es incuestionable que presenta limitaciones, desaconsejándose su utilización como único factor a la hora de establecer el tratamiento de la enfermedad.

Sin duda la fractura es un desenlace multifactorial donde intervienen factores que, junto a la edad, influyen en la masa y arquitectura ósea, en definitiva en la resistencia, como son el índice de masa corporal, antecedentes de otras fracturas, la genética, ingesta de fármacos, hábitos de alcohol o tabaco, etc., sumados a factores "extra-óseos", que pueden relacionarse con incrementos del riesgo de caídas, tales como déficit funcionales o visuales, ingesta de hipnóticos, etc.

Tras importantes ensayos clínicos y grandes estudios de cohortes, diferentes combinaciones de estos factores han generado la aparición de escalas de riesgo: índice de la *National Osteoporosis Foundation* (NOF), índice de *Fracture, test Osteoporosis Risk*

Assessment Instruments (ORAI)⁷⁻⁸, etc., pero tal vez la diversidad de factores y la falta de jerarquización de los mismos ha provocado que hayan sido poco utilizados en la práctica médica habitual.

Para facilitar el uso de los factores de riesgo un equipo de la Universidad de Sheffield, liderado por el Profesor Kannis y con el auspicio de la OMS, creó el FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*), una herramienta accesible en internet que mide el riesgo absoluto de sufrir una fractura osteoporótica en los próximos diez años⁹. El FRAX® es el resultado del estudio de factores de riesgo relevantes a partir del estudio de nueve cohortes poblacionales prospectivas, que analizó a miles de personas.

Los siguientes factores de riesgo son empleados en el cálculo del riesgo de fractura, aunque no tienen todos la misma fuerza de asociación: edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes paternos de haber sufrido fractura de cadera, ser fumador activo, tratamiento con glucocorticoides durante más de 3 meses, sufrir una artritis reumatoide, padecer trastornos metabólicos que provoque osteoporosis secundaria, y toma diaria de más de tres dosis de alcohol; a éstos se puede añadir la densidad mineral ósea (DMO) medida en el cuello femoral.

A partir de estos datos el FRAX® nos proporcionará dos valores de riesgo absoluto de fractura: *Hip Fracture* (HF), riesgo absoluto de sufrir una fractura de cadera en los próximos diez años, y *Major Fracture* (MO), para el conjunto de fracturas en húmero, muñeca, vértebras y cadera; el valor cuantitativo del riesgo debe ser un elemento esencial para iniciar un tratamiento específico para la osteoporosis.

A pesar de sus limitaciones, la posibilidad de disponer de una herramienta fácil de utilizar, accesible en la red y capaz de cuantificar los niveles de riesgo, puede suponer una gran ayuda a la hora de tomar decisiones terapéuticas para los pacientes con osteoporosis.

El objetivo de este trabajo es conocer el riesgo de fractura de un grupo de pacientes del Departamento de Salud de Torre Vieja con sospecha de osteoporosis, utilizando de forma simulada la herramienta FRAX®, y comprobar si los facultativos de nuestro Departamento se han ajustado a las recomendaciones extraídas de los valores del FRAX® para iniciar el tratamiento.

Pacientes y método

Los pacientes se obtuvieron de una relación de las densitometrías óseas (DXA), realizadas en el Servicio de Radiología de nuestro Hospital, durante el primer trimestre del año 2009. Durante este periodo se realizaron 1.108 pruebas para el Departamento, y, utilizando un muestreo aleatorio simple entre las realizadas a mujeres, se seleccionaron 110 pacientes.

Entre los meses de mayo y junio del 2009, se contactó telefónicamente con las pacientes, pidiéndoles autorización oral para participar en el estudio y se les citó en el Servicio de Rehabilitación para realizar un cuestionario.

Cinco pacientes (4,54%) rechazaron participar en el estudio, dos (1,81%) presentaron una barrera idiomática insalvable (no hablaban ni inglés, ni español), trece no pudieron ser localizados (11,81%).

En total fueron noventa las pacientes que conformaron la muestra, cincuenta y cuatro pacientes acudieron al hospital (60%) y treinta y seis argumentaron problemas de disponibilidad o transporte, por lo que se le realizó el cuestionario por teléfono (40%); en todos los casos se registraron las siguientes variables:

- Tratamiento antirresortivo-osteofórmador para osteoporosis, siendo valorada la posibilidad de que tomaran los siguientes compuestos activos: etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno, calcitonina, ranelato de estroncio, teriparatida y PTH 1-84.

- Servicio de donde procedía el facultativo que había iniciado el tratamiento.

- Riesgo de fractura utilizando el índice FRAX®, cumplimentándose en todos los casos la DMO de cuello femoral; se consideró riesgo elevado de fractura de cadera, cuando el valor del HF mostraban niveles igual o mayores de 3, y de fractura mayor por fragilidad, cuando el MO era superior o igual a 10.

El estudio fue autorizado por el Comité de Investigación del Hospital de Torre Vieja.

Método estadístico

- Se realizó una estadística descriptiva de cada variable, obteniendo la distribución de frecuencia en las variables cuantitativas, se calcularon parámetros característicos: media, desviación típica, máximo y mínimo.

Tabla 1: Proporción del índice FRAX®

<i>Major Osteoporotic</i>		<i>Hip Fracture</i>	
≥ 10	≤ 10	≥ 3	≤ 3
15 (16,66%)	75 (83,44%)	15 (16,66%)	75 (83,44%)

Tabla 2: Relación de pacientes tratados e índice FRAX®

	FRAX sin riesgo	MO ≥ 10 HF ≥ 3	Total
Tratamiento Sí	30 (40%)	9 (60%)	39
Tratamiento No	45 (60%)	6 (40%)	51
	75	15	90

No se aprecian asociación significativa

Resultados

Los pacientes tenían una edad media de 64,22 años (40-88 años), con una desviación típica de 11,24.

Treinta y nueve pacientes (43,33%) recibían tratamiento específico antirresortivo/osteofórmador.

Respecto a la prescripción por servicios, Atención Primaria fue la que indicó el tratamiento en más ocasiones: 20 (53%); seguido de Rehabilitación, 9 (23%); Reumatología, 8 (20%); los Servicios de Ginecología y de Traumatología habían indicado la prescripción en una ocasión (2,5%).

Quince pacientes (16,66%) presentaban un riesgo elevado de fractura según el índice FRAX®, con parámetros elevados para HF y MO (Tabla 1).

Al analizar el tratamiento ajustado a factores de riesgo según FRAX® se obtuvo que el 23% de los pacientes tratados presentaba un FRAX® con alto riesgo de fractura, y el 40% de pacientes con riesgo elevado de fracturas no recibían tratamiento (Tabla 2).

Discusión

Nuestro estudio es una simulación de cómo podría modificarse las decisiones terapéuticas si se hubiese utilizado la herramienta FRAX® antes de iniciar un tratamiento para la osteoporosis, y, aunque presenta claras limitaciones, como el tamaño de la muestra y que el FRAX® lo hemos aplicado en pacientes que ya habían iniciado el tratamiento, creemos que refleja una realidad de la práctica clínica habitual.

En los resultados obtenidos podemos observar que, si el criterio se hubiese basado en la herramienta FRAX®, sólo un 23% de los pacientes tratados tendrían que haber iniciado la terapia; es decir, un 77% de las prescripciones estarían dudosamente justificadas, cifras muy superiores a las encontradas por otros autores¹⁰, aunque es posible que en algunos casos la presencia de fracturas previas haya sido determinante a la hora de prescribir tratamiento. Aún nos parece más preocupante que el 40% de los pacientes con alto riesgo de sufrir una fractura oste-

oporótica según el índice FRAX®, no recibieran ningún tratamiento antirresortivo/osteoformador.

En definitiva, si se hubiese tomado como referencia el FRAX® el número de prescripciones habría podido disminuir de forma significativa. No obstante debemos admitir que el FRAX® no es una herramienta perfecta y, desde su nacimiento, se le achacan algunos defectos, como no valorar la DMO de columna, la ingesta de calcio, los niveles de vitamina D, o la frecuencia de caídas, entre otros, lo que podría traducirse en infravalorar el riesgo de fracturas¹¹⁻¹³; además, todavía no hay ningún ensayo clínico publicado que demuestre que la herramienta sea útil en la prevención de fracturas.

Otra dificultad, de índole local, es que no existe una cifra de corte para la intervención terapéutica reconocida para España; en nuestro estudio hemos utilizado los valores del 3% como riesgo absoluto de fractura de cadera y del 10% para fracturas mayores osteoporóticas, por ser el valor inferior de corte comunicado por autores españoles^{14,15}.

A pesar de sus limitaciones, somos de la opinión que la introducción y difusión del FRAX® puede aportar una buena arma de decisión terapéutica, ya que se pueden cuantificar el peso de los factores de riesgo. Su fácil utilización, su accesibilidad en la red y claridad, pueden conseguir una rápida instauración en la práctica clínica habitual, cosa que no ha ocurrido con otras escalas; las más de 55.000 visitas diarias pronostica esa masiva utilización.

Esta herramienta puede corregir, además, una desviación provocada por el exceso de peso de la densitometría a la hora de prescribir fármacos antirresortivos/osteoformadores, y que tiende a concentrar tratamientos en pacientes de menor edad, donde el riesgo de sufrir fracturas, a pesar de que existan valores osteoporóticos, es bajo^{16,17}.

Esta situación puede provocar diversos problemas; uno de ellos sería el gasto para el sistema de Salud, por una importante alteración coste/beneficio, o el posible abandono a edades avanzadas, precisamente cuando el riesgo de fracturas es más alto, bien por hastío o por los posibles efectos adversos provocados por alargados tiempos de terapia, como pueden ser el deterioro de la calidad ósea y la aparición de fracturas atípicas, que se están atribuyendo a largos periodos de tratamiento con bisfosfonatos¹⁸⁻²¹.

El trabajo de divulgación de la importancia de los factores de riesgo, y en particular el uso de la herramienta FRAX®, debe realizarse en todas las especialidades que suelen tratar pacientes con osteoporosis, especialmente entre los médicos de Atención Primaria, ya que en algunas áreas de Salud, como es nuestro caso, tienen un gran protagonismo en esta patología.

Agradecimientos a: Manuel Canteras Jordana. Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Murcia. Arancha Villagordo y Ana Agudo, fisioterapeutas del Servicio de Rehabilitación del Hospital de Torrevieja

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Del Pino Montes J. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas las fracturas vertebrales y no vertebrales. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2(supl 5):S8-S12.
2. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabólicas (SEIOMM). Osteoporosis Postmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Esp Enfer Metab Oseas* 2002;11:67-78.
3. Nogués X, Velat M, Caba MO, Díez A. Densitometría ósea y ultrasonidos en la valoración de fracturas no vertebrales. En: Díez Curiel M. Las fracturas no vertebrales en la práctica clínica. Madrid: Monografía del Fondo Editorial de la FHOEMO; 2007. p.49-55.
4. Siris ES, Brenneman SK, Barret-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age bone mineral density on the absolute excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis Int* 2006;17:565-74.
5. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001;12:519-28.
6. Imai AA, Pye SW, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis Int* 2003;14:213-8.
7. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment *Osteoporosis Int* 1998;10:S1-S80.
8. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001;12:519-28.
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fractures probability in men and women from the U.K. *Osteoporosis Int* 2008;19:385-97.
10. Schnatz PF, Marakovits KA, Dubois M, O'Sullivan DM. Osteoporosis screening and treatment guidelines: are they being followed. *Menopause* 2011;18:1072-8.
11. Díez Pérez A. El debate sobre el FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:5-6.
12. Claus-Hermberg H, Bagur A, Messina OD, Negri A L, Schurmann L, Sanchez A. FRAX, un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fracturas a 10 años. *Medicina (Buenos Aires)* 2009;69:571-75.
13. del Río L, Tebe, C, Johansson H, Gregorio S, Estrada S, Espallargues M, et al. Aplicación del método de evaluación del riesgo absoluto de fractura (FRAX) en población española. *Rev Mult Gerontol* 2009;19(Supl. 1):17.
14. Mesa Ramos M. Métodos Diagnósticos en Osteoporosis. En: ARC en Osteoporosis 2011. Revisión de Abstractas. Madrid: Ed Luzan 5 SA; 2011. p. 38.
15. Martínez Rodríguez M.E. Métodos Diagnósticos en Osteoporosis. En: ARC en Osteoporosis 2011. Revisión de Abstractas. Madrid: Ed Luzan 5 SA; 2011. p. 60.
16. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, Mc Closkey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734-43.
17. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, Laet C, et al. Un nuevo enfoque para el desarrollo de las pautas de evaluación para osteoporosis *Rev Esp Enfer Metab Oseas* 2003;12:30-9.
18. Capeci CM, Tejani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fracture in patients on long term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2556-61.
19. Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol* 2009;71:388-91.
20. Gauseus P. Bisphosphonate for postmenopausal osteoporosis: determining duration of treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:12-7.
21. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation an long-term oral bisphosphonate therapy. *N England Med* 2009;360:53-62.

Del Pino Montes J¹, Blanch Rubio J², Lizán Tudela L³, Marín Montañés N⁴

1 Hospital Clínico Universitario de Salamanca

2 Hospital del Mar - Barcelona

3 Outcomes'10

4 Amgen S.A

Paciente con fractura por osteoporosis postmenopáusica en España: circuito de atención médica

Correspondencia: Javier del Pino Montes - Jefe de Servicio Hospital Clínico Universitario Salamanca - Paseo San Vicente 58-182 - 37007 Salamanca (España)
Correo electrónico: jpino@usal.es

Fecha de recepción: 07/10/2010

Fecha de aceptación: 11/07/2011

Resumen

Fundamento: En España se desconoce el flujo de atención médica del paciente con fractura por osteoporosis postmenopáusica (OP) en el ámbito hospitalario. Se ha realizado una revisión de la literatura para definir el circuito de atención hospitalaria de los pacientes con fractura por OP en la práctica clínica habitual considerando a las diferentes especialidades médicas implicadas. Adicionalmente, se pretendió determinar el rol de cada especialidad y los servicios de derivación más habituales.

Material y métodos: Se consultaron las bases de datos PubMed/Medline, ISI *Web of Knowledge*, EMBASE y Google *Scholar*; IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud) y MEDES (Medicina en Español), y las páginas electrónicas de la Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral, la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia para identificar publicaciones aparecidas entre 2000 y 2010 en inglés o español. Se revisaron las principales guías de práctica clínica (GPC) nacionales sobre OP.

Resultados: Se identificaron un total de 114 artículos. Tras descartar las publicaciones no relevantes, duplicaciones y publicados en un idioma diferente al español o inglés, se seleccionaron 13 artículos. Se excluyeron 4 artículos (n=2 cribado de la osteoporosis, n=1 factores de riesgo, n=1 estudio de costes) revisándose un total de 9 publicaciones. Todos los artículos eran internacionales (n=9), americanos (n=4), canadienses (n=2), suizos (n=1), irlandeses (n=1) y multinacionales (n=1), y describían el manejo ambulatorio de las fracturas por OP principalmente en el ámbito extra hospitalario. En el ámbito extra hospitalario, destaca el rol fundamental del cirujano ortopédico y la necesidad de su coordinación con los médicos de familia para garantizar el seguimiento óptimo de los pacientes y la prevención de segundas fracturas. Las GPC revisadas se referían sólo al diagnóstico y manejo terapéutico del paciente con OP. No se encontró información sobre los servicios de derivación ni sobre el rol de cada especialidad en el manejo de estos pacientes.

Conclusiones: El circuito de atención del paciente con fractura osteoporótica, así como los profesionales implicados, están muy pobremente descritos en la literatura, tanto a nivel nacional como internacional. La gestión clínica del paciente con fractura por osteoporosis en el hospital es un área de la atención sanitaria con necesidad de descripción y análisis.

Palabras clave: *osteoporosis postmenopáusica, fractura osteoporótica, manejo de la enfermedad, revisión bibliográfica.*

Patient with fracture due to postmenopausal osteoporosis in Spain: medical care pathway

Summary

Background: In Spain, the flow of medical care for a patient with a fracture due to postmenopausal osteoporosis (PO) in the hospital system is not understood. A literature review has been carried out in order to define the hospital care pathway for patients with fracture due to PO in normal clinical practice, taking into account the different medical specialisms involved. In addition, it was attempted to determine the role of each specialist and the most common referral services.

Material and methods: The databases PubMed/Medline, ISI Web of Knowledge, EMBASE and Google Scholar; IBECS (Spanish Bibliographical Index in Health Sciences (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud)) and MEDES (Medicine in Spanish (Medicina en Español)) were consulted, as well as the web pages of the Spanish Society of Rheumatology, the Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Research, the Spanish Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology, and the Spanish Association for the Study of the Menopause, to identify publications appearing between 2000 and 2010 in English or Spanish. The principal national clinical practice guides (CPG) for PO were reviewed.

Results: A total of 114 articles were identified. After discounting non-relevant publications, duplicate publications and those published in languages other than English or Spanish, 13 articles were selected. 4 articles were excluded (n=2 screening for osteoporosis, n=1 risk factors, n=1 cost studies), with a total of 9 articles being reviewed. All the articles were international (n=9), including American (n=4), Canadian (n=2), Swiss (n=1), Irish (n=1) and multinational (n=1), and described the outpatient management of fractures due to PO mainly in the extra-hospital environment. Notable in this environment is the essential role of the orthopaedic surgeon and the need for their coordination with family doctors to guarantee the optimum follow up of patients and the prevention of second fractures. The CPGs reviewed referred only to the diagnosis and therapeutic management of the patient with PO. No information was found on referral services, or on the role of each specialist in the management of these patients.

Conclusions: The care pathway for patients with osteoporotic fracture, and which professionals are involved, are poorly described in the literature, both nationally and internationally. The clinical management of patients with fracture due to osteoporosis in hospitals is an area of healthcare which needs description and analysis.

Key words: *postmenopausal osteoporosis, osteoporotic fracture, management of the disease, bibliographical review.*

Introducción

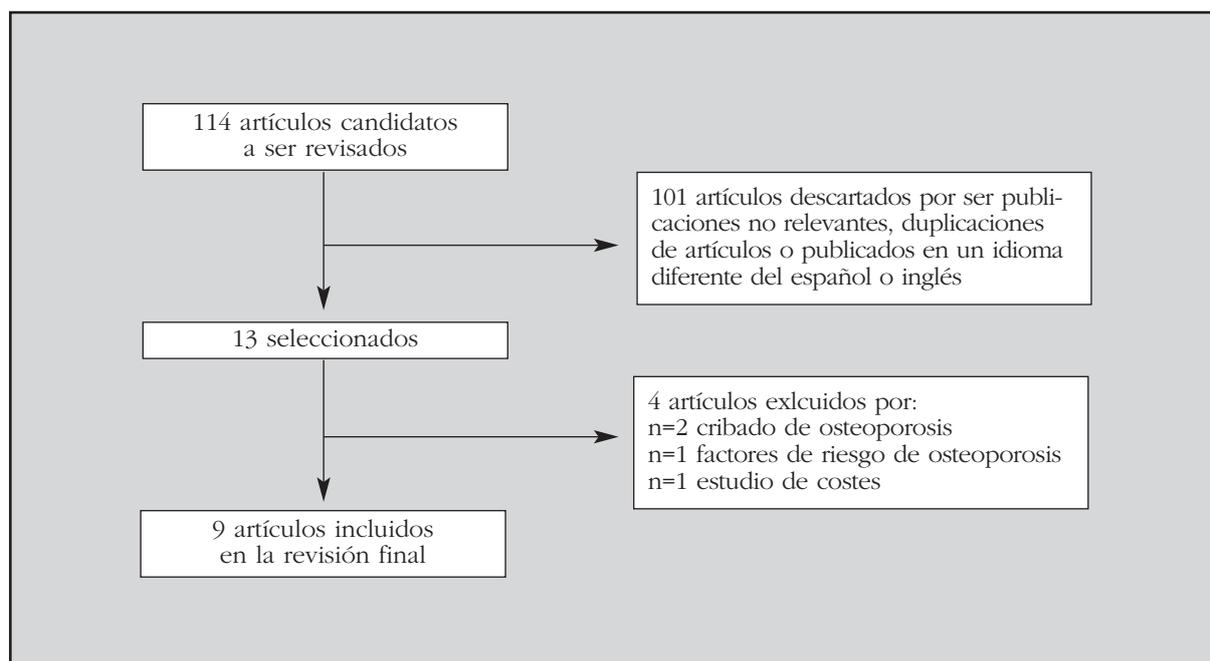
La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido del hueso, que conducen a un incremento de la fragilidad y, consecuentemente, a un riesgo elevado de presentar fracturas¹. Éstas pueden darse en cualquier zona del esqueleto, aunque los lugares más afectados son la columna vertebral, el radio distal (fractura de Colles) y la cadera². Se ha estimado que una mujer de 50 años tiene un riesgo del 40% de sufrir una fractura durante el resto de su vida, mientras que en los varones el riesgo alcanza el 13%².

La osteoporosis es la enfermedad ósea más prevalente, afectando a un 35% de mujeres españolas de más de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52% en las mayores de 70 años³. Una de cada 5 mujeres con edad superior a los 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, que se asocia a un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y a un riesgo aumentado de sufrir otras fracturas. La incidencia anual de fractura de fémur en mujeres de edad superior a 50 años es de 3 por 1.000, mientras que la incidencia de fractura de antebrazo distal es de casi el doble³. En España se producen 90.000 fracturas de

cadera y 500.000 fracturas vertebrales al año ligadas a la osteoporosis, según indica la Sociedad Española de Reumatología (SER) en el III Documento de Osteoporosis⁴. La incidencia de fractura de cadera en España oscila, según la región estudiada, entre 34,9 y 83 fracturas por 100.000 habitantes⁵.

Según una encuesta dirigida fundamentalmente al ámbito ambulatorio sobre el manejo de recursos en la osteoporosis, encontramos que los profesionales implicados en el tratamiento de la misma incluyen, entre otros, a los reumatólogos, endocrinólogos y traumatólogos⁶. Concretamente, cabe destacar el papel del endocrinólogo y del traumatólogo en el diagnóstico de la misma, haciendo especial hincapié en el papel de este último tras la aparición de las primeras fracturas. El ginecólogo y el médico internista, por su parte, cumplen un papel fundamental en el diagnóstico de la osteoporosis postmenopáusica (OP). Desconocemos, sin embargo, el papel de éstos y otros especialistas en el manejo del paciente con fractura por OP postmenopáusica en el ámbito hospitalario, y cómo se vinculan cada uno de ellos en el flujo de atención médica de este grupo de pacientes en España.

Figura 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica



Objetivos

Principal

Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el circuito de atención que siguen los pacientes con fractura por OP en la práctica clínica habitual en el ámbito hospitalario, teniendo en cuenta especialmente a las diferentes especialidades médicas implicadas.

Secundarios

Determinar cómo influye cada especialidad en el circuito de atención hospitalaria que siguen estos pacientes, y describir cuáles son los servicios de derivación más habituales en el hospital y a partir del mismo.

Metodología

Criterios de selección

Se definieron los siguientes criterios de inclusión de artículos:

- Referidos a pacientes con OP y fractura.
- Relacionados con la gestión clínica de esta patología.
- Nacionales e internacionales.
- Desarrollados en un solo centro, o multicéntricos.
- Publicados entre enero 2000 y mayo 2010.
- En inglés o en español.
- Guías de práctica clínica nacionales.
- Revisiones sistemáticas de la literatura.

Se excluyeron:

- Ensayos clínicos, por el contexto experimental en el que se desarrollan.
- Artículos referidos a la prevención y diagnóstico de la OP.

Estrategia de búsqueda

Para identificar los estudios más relevantes a incluir en la revisión bibliográfica, se exploraron la base de datos Pubmed/MedLine (incluyendo la base de datos Medex e Ibecs), *ISI Web of Knowledge* (incluyendo *Web of Science*, *Current Contents Connect*, *ISI Proceedings*, *Derwent Innovations Index*, *Journal Citations Report*, *Essential Science Indicators*), EMBASE y la literatura gris en *Google Scholar*, así como las listas de referencias bibliográficas incluidas en los artículos seleccionados.

En el **Pubmed** se emplearon diversas combinaciones de términos Mesh:

- Búsqueda 1: "postmenopausal osteoporosis" [Mesh] AND "practice management" [Mesh] OR "medication therapy management" [Mesh] OR "management quality circles" [Mesh] OR "patient care management" [Mesh] OR "Disease management" [Mesh] AND "fracture" [Mesh] (73 artículos).
- Búsqueda 2: "postmenopausal osteoporosis" [Mesh] AND "fracture" [Mesh] AND "Spain" [Mesh] (10 artículos).
- Búsqueda 3: "postmenopausal osteoporosis management" AND "fracture" (616 artículos).
- Búsqueda 4: "postmenopausal osteoporosis management" AND "fracture" [Mesh] AND "costs" [Mesh] (35 artículos).
- Búsqueda 5: "physicians practice patterns" [Mesh] AND "professional practice" [Mesh] AND "postmenopausal osteoporosis" (6 artículos).
- Búsqueda 6: "hospital" [Mesh] OR "medication systems, hospital" OR "medical staff, hospital" [Mesh] AND "postmenopausal osteoporosis" [Mesh] (12 artículos).

Se emplearon los siguientes términos en la búsqueda con **ISI Web of Knowledge**:

- Búsqueda 1: "*postmenopausal osteoporosis management*" [AND] "*fracture*" [AND] "*hospital*" (41 artículos).
- Búsqueda 2: "*postmenopausal osteoporosis management*" [AND] "*fracture*" [AND] "*professional practice*" (1 artículo).

Los términos de búsqueda empleados en **EMBASE** fueron:

- Búsqueda 1: "*after or follow*" AND "*fragility or osteoporosis*" AND "*fractures*" (89 artículos).
- Búsqueda 2: "*practice and pattern*" OR "*practice and management*" AND "*fragility or osteoporosis*" AND "*fractures*" (20 artículos).
- Búsqueda 1 OR Búsqueda 2 (107 artículos).
- Duplicados (63 artículos).
- Límites de años, "2000-2010" (60 artículos).
- Límite "*english or spanish*" (46 artículos).

La estrategia de búsqueda en la base de datos **IME (Índice Médico Español)**:

- Búsqueda 1: "*osteoporosis*" AND "*hospital*" (2 artículos).
- Búsqueda 2: "*osteoporosis*" AND "*manejo*" (4 artículos).
- Búsqueda 3: "*osteoporosis*" AND "*servicio*" (3 artículos).
- Búsqueda 4: "*osteoporosis*" AND "*derivación*" (1 artículo).

Además, en la base de datos Google *Scholar* se realizó la búsqueda empleando los términos "*practice patterns in postmenopausal osteoporosis and fracture*" "*postmenopausal osteoporosis fracture intervention*". También se exploraron las siguientes bases de datos locales: IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud) y MEDES (Medicina en Español) aplicando términos de búsqueda similares en español.

También se revisaron las páginas web de las siguientes sociedades científicas: la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), concretamente la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM).

Resultados

La búsqueda arrojó un total de 114 artículos candidatos a ser revisados. Tras descartar las publicaciones no relevantes, las duplicaciones de artículos y aquéllos publicados en un idioma diferente al inglés o al español, se seleccionaron 13 artículos. Se excluyeron 4 artículos por diversas razones (n=2: cribado de la osteoporosis, n=1: factores de riesgo de la osteoporosis, n=1: estudio de costes) (Figura 1).

Todos los artículos seleccionados son internacionales (n=9) y describen mayoritariamente el

circuito de atención médica que se sigue en el manejo del seguimiento de las fracturas en mujeres con OP, principalmente en el ámbito extrahospitalario (Tabla 1). Se han identificado estudios americanos (n=4), canadienses (n=2), suizos (n=1), irlandeses (n=1) y multinacionales (n=1). Como metodología más habitual, se han empleado entrevistas o encuestas a profesionales (n=4) en las que se ha explorado la perspectiva de los médicos implicados en el manejo de la osteoporosis, sobre todo de los cirujanos ortopédicos. También se sugieren algoritmos de actuación clínico-terapéutica (n=2), así como barreras identificadas para el tratamiento más óptimo del paciente con fractura por OP (n=2). En sólo un artículo (n=1) se hace referencia a la puesta en marcha de un circuito de atención clínica del paciente con osteoporosis. En las fuentes consultadas no se han identificado artículos nacionales ni internacionales que se refieran específicamente al circuito de atención médica hospitalaria del paciente con fractura por OP. A continuación, describimos los principales datos obtenidos de cada uno de los artículos revisados, desglosado por países:

Artículos seleccionados

1.- Multicéntrico internacional.

Se realizó una encuesta multinacional a 3.422 cirujanos ortopédicos en Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido y Nueva Zelanda con el objetivo de explorar el grado de implicación de los cirujanos ortopédicos en la identificación, evaluación y tratamiento del paciente con osteoporosis⁷. La mayoría de los encuestados en todos los países consideró que el cirujano ortopédico es el profesional que debería identificar y llevar a cabo el manejo de la osteoporosis en pacientes con fractura. Además, ante la sospecha de fractura por osteoporosis, la mayoría de los cirujanos en Francia, Reino Unido y Nueva Zelanda referirían al paciente a un especialista en osteoporosis o a un médico de familia, mientras que más del 80% de los participantes en Alemania e Italia reportaron que realizarían ellos mismos el seguimiento del paciente. Se observó que la mitad de los cirujanos ortopédicos encuestados no recibieron o recibieron escasa formación en el tratamiento de pacientes con osteoporosis.

2.- Estados Unidos

Skedros *et al.*⁸ realizaron una encuesta a 107 cirujanos ortopédicos en relación al manejo de pacientes con osteoporosis. La encuesta se realizó con el objetivo de evaluar las opiniones y fundamentos de los cirujanos ortopédicos en relación al tratamiento de pacientes con osteoporosis, y pacientes con osteoporosis y fractura. Los resultados mostraron que los cirujanos prefirieron remitir al médico de Atención Primaria a los pacientes intervenidos por fracturas osteoporóticas para realizar un seguimiento de la medicación empleada por el paciente, y resaltan la importancia de asegurar el tratamiento a tiempo para prevenir segundas fracturas.

Tabla 1. Artículos seleccionados en la revisión bibliográfica

Autor, Año de publicación	País	Objetivos	Resultados principales de interés para la búsqueda
McKercher HG, 2000	Canadá	Encuesta realizada a médicos en Ontario en relación a su papel en el diagnóstico y tratamiento de osteoporosis	Las principales barreras de inicio del tratamiento fueron el coste de la terapia, el rechazo del paciente para iniciar la terapia y el tiempo y coste del diagnóstico
Sheehan J, 2000	Irlanda	Evaluar la variación en la práctica clínica de los cirujanos ortopédicos en relación al tratamiento preventivo en relación a la fractura de fémur	Se concluyó que debe haber una clara definición de los roles y se deben desarrollar protocolos locales
Chevalley T, <i>et al.</i> 2002	Suiza	Diseñar un circuito clínico de la osteoporosis para el manejo terapéutico de los pacientes con fractura por impacto de baja energía	Un circuito clínico puede ayudar en la identificación de pacientes con osteoporosis en una población de alto riesgo, proporcionar apoyo tanto a los cirujanos ortopédicos como a los médicos de familia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad
Cuddihy MT, 2002	EEUU	Identificar los factores determinantes en el tratamiento de la OP tras fractura distal de antebrazo	Transcurridos 12 semanas de la fractura, un 83% había visitado a un médico (excluyendo el cirujano ortopédico). Un 17% recibió tratamiento farmacológico para la osteoporosis
Elliot-Gibson V, 2004	Canadá	Revisión sistemática de la práctica clínica en la investigación y diagnóstico de la OP en mujeres y hombres con fractura por fragilidad	Las principales barreras encontradas fueron: el coste de la terapia, tiempo y coste de los recursos empleados para el diagnóstico, dudas relacionadas con la medicación y la ambigüedad en relación a la persona responsable de asumir el manejo de dicha patología
Skedros JG, 2004	EEUU	Determinar si los cirujanos ortopédicos remiten de manera efectiva a los pacientes con fractura osteoporótica a atención primaria para realizar un seguimiento del tratamiento	Un total de 43,5% de los pacientes no visitaron a un médico de familia hasta transcurridos 84 días de la fractura. El uso de medicación anti-resortiva tan solo se inició en 53,8% de ellos
Dreinhöfer KE, 2005	Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido, Nueva Zelanda	Encuesta sobre el manejo de la fractura osteoporótica	Menos de una quinta parte de los especialistas encuestados remitieron al paciente intervenido de fractura a la realización de una densitometría, mientras que un 20% revelaron no haberlo hecho nunca
Skedros JG, 2006	EEUU	Encuesta administrada a 171 cirujanos ortopédicos	68% de los encuestados consideraron adecuado asumir el rol de prescripción de tratamientos para la osteoporosis, un 74% prefirieron administrar bifosfonatos y más del 77% prefirieron administrar suplementos de calcio y vitamina D
Feldstein AC, 2008	EEUU	Evaluar las diferentes perspectivas en el manejo de la osteoporosis tras fractura	Tanto los médicos de familia como los especialistas incidieron en la necesidad de imponer protocolos estandarizados que involucraran a diferentes profesionales (cirujanos ortopédicos, radiólogos, personal de urgencias) en el manejo de la osteoporosis en el momento de fractura

En otro estudio que se desarrolló con el objetivo de determinar si los cirujanos ortopédicos remitían efectivamente al paciente con fractura al médico de Atención Primaria (AP) para el seguimiento, se describió el papel del cirujano ortopédico en el diagnóstico y tratamiento de la fractura osteoporótica⁹. Se sugirió un programa de intervención que facilitara la coordinación entre cirujanos ortopédicos y médicos de AP en el tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas secundarias. El programa propuso realizar las siguientes acciones: 1) una visita programada al médico de AP (transcurridas menos de 4 semanas); 2) la iniciación de un seguimiento del estado metabólico óseo del paciente; 3) proponer una cita para la realización de una densitometría; y 4) educación en la prevención y tratamiento de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas. Los autores destacan que, en otros hospitales de Estados Unidos, por ejemplo, se emplean protocolos en los que los pacientes con fractura de cadera con sospecha alta de OP, realizan una visita al médico internista o al endocrino, visitan al médico de familia y/o son visitados por personal de enfermería especialistas en cirugía ortopédica en el seguimiento y para supervisar la medicación empleada.

Feldstein *et al.*¹⁰ desarrollaron un estudio en el que se realizaron entrevistas y grupos focales para valorar el manejo de la osteoporosis tras una fractura por los especialistas implicados. Se concluyó que, a pesar de que los cirujanos ortopédicos reconocen que deberían jugar un papel más activo en el seguimiento de este tipo de pacientes, la realidad es que se limitan a tratar activamente la fractura, sin considerar el seguimiento del paciente osteoporótico. Tanto los médicos de familia como los especialistas incidieron en la necesidad de imponer protocolos estandarizados que involucraran a diferentes profesionales (cirujanos ortopédicos, radiólogos, personal de urgencias) en el manejo de la osteoporosis en el momento de la fractura. Además, los especialistas deberían proveer educación básica relacionada con la osteoporosis y realizar el diagnóstico y tratamiento, mientras que el médico de familia sería el responsable del seguimiento y la prevención de segundas fracturas.

En relación a los profesionales implicados en el manejo de mujeres con OP y fractura de antebrazo, en un estudio retrospectivo, se encontró que durante los 6 primeros meses la mayoría de pacientes fueron atendidas por un médico además del cirujano ortopédico¹¹: el 69% por un internista o médico de familia, un 4% por otro especialista (ginecólogo o endocrinólogo), el 2% por ambos especialistas, mientras que el 25% visitó sólo a un cirujano ortopédico 12 meses tras la fractura. Se le recomendó el comienzo de tratamiento farmacológico preventivo al 12% de las participantes, mientras que el 5% ya recibían tratamiento específico para la osteoporosis en el momento de la fractura.

3.- Canadá

Elliot-Gibson *et al.*¹² realizaron una revisión sistemática donde seleccionaron artículos que descri-

bieran los circuitos de actuación en el diagnóstico y tratamiento de la OP tras fractura patológica. Uno de los aspectos explorados fueron las barreras existentes en la investigación y en el tratamiento de la OP. Médicos de AP de Canadá e Irlanda^{13,14}, describieron, como principales barreras para iniciar el tratamiento preventivo de las fracturas por OP, la dificultad para realizar una densitometría en el seguimiento y la falta de tiempo para remitir a prevención secundaria al paciente. En este trabajo se sugiere que el desarrollo de un algoritmo basado en guías clínicas es un paso importante para asegurar el manejo correcto de pacientes con fractura patológica.

4.- Suiza

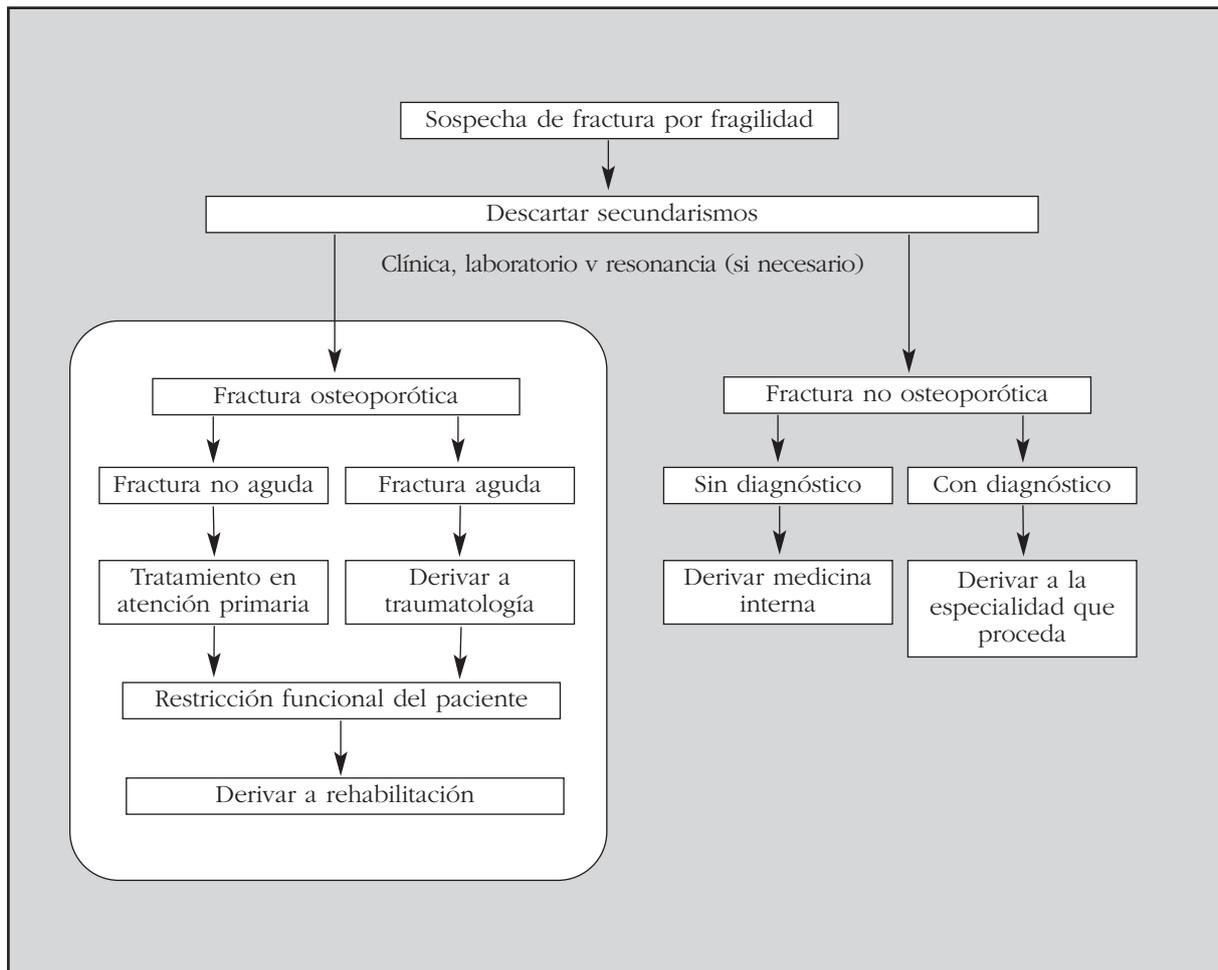
Chevalley *et al.*¹⁵ desarrollaron el Circuito Clínico de la Osteoporosis (*The Osteoporosis Clinical Pathway*) con el objetivo de controlar los gastos sanitarios relacionados con la enfermedad sin alterar la calidad de la atención médica. Cualquier paciente hospitalizado o ambulatorio con una fractura reciente por impacto de baja energía se considera candidato para entrar en el circuito. El circuito incluye tres pasos diferenciados: en el primer paso, la enfermera recoge los datos de los pacientes relacionados principalmente con los factores de riesgo, tales como fracturas previas, el nivel de conocimiento del paciente sobre su enfermedad, la relación fractura-enfermedad, la ingesta de calcio y proteínas. En el segundo paso, el médico que supervisa el programa puede realizar una densitometría y/o determinaciones bioquímicas para descartar osteoporosis secundaria, o derivar a un especialista en enfermedades óseas metabólicas a pacientes con una historia médica compleja y/u otras enfermedades. Es importante mencionar que en todo el circuito hay una comunicación constante entre el cirujano ortopédico y/o el médico de familia y el médico y/o enfermera que supervisa el programa. El último paso del circuito consiste en las recomendaciones terapéuticas que se transmiten al cirujano ortopédico y al médico de familia responsables del seguimiento. En conclusión, este algoritmo facilitaría al cirujano ortopédico y/o al médico de AP el circuito a seguir en el manejo de pacientes con osteoporosis aunque, como explican los autores del artículo, el coste-efectividad del algoritmo debería demostrarse en próximos estudios.

Guías de práctica clínica nacionales: ¿reflejan el circuito de atención intrahospitalario tras fractura osteoporótica postmenopáusica?

Con el propósito de reflejar las recomendaciones teóricas para el manejo en este tipo de pacientes hemos revisado las guías de práctica clínica nacionales en pacientes con OP.

Sólo la "Guía Práctica de actuación en Atención Primaria: osteoporosis en la Comunidad Valenciana"¹⁶ describe los criterios de derivación de un paciente con sospecha de fractura osteoporótica, que cuando es aguda se derivará al paciente a Traumatología, mientras que si la fractura no

Figura 2. Criterios de derivación en un paciente con sospecha de fractura de fragilidad (Atención Primaria)



es aguda, el tratamiento se derivará a médicos de Atención Primaria. Posteriormente, se deriva al paciente a rehabilitación en ambos casos. No se describen los circuitos hospitalarios empleados en la atención de los pacientes con fractura osteoporótica postmenopáusica ni las especialidades médicas involucradas (Figura 2).

El Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)¹⁷ describió en la guía de práctica clínica publicada sobre la OP el algoritmo de actuación en pacientes con fractura vertebral y con fractura no vertebral. Si bien hace referencia al manejo terapéutico recomendable en estos pacientes, en esta guía de práctica clínica no se hace recomendaciones sobre que debería emplearse en el circuito intrahospitalario en el manejo del paciente con fractura osteoporótica postmenopáusica.

La Sociedad Española de Medicina Interna¹⁸ publicó un protocolo de actuación en osteoporosis. Sin embargo, la Guía de Práctica Clínica de osteoporosis publicada por la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología¹⁹ destaca el papel del cirujano ortopédico en el diagnóstico y

tratamiento del paciente con fractura por osteoporosis. No describe el circuito de atención que debería emplearse en este tipo de pacientes.

Por último, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en la guía publicada sobre la menopausia y la posmenopausia²⁰ se centra principalmente en los factores de riesgo de fractura de la mujer postmenopáusica y los principales tratamientos indicados en este tipo de pacientes. El manejo hospitalario de las pacientes con fractura osteoporótica postmenopáusica no se especifica en esta guía. Recientemente, la AEEM ha publicado la “Guía Práctica de la osteoporosis en Ginecología”²¹, en la que se recoge principalmente el papel del ginecólogo tanto en la prevención como en el manejo de la osteoporosis. Tampoco refleja el circuito intrahospitalario que siguen en la práctica real este tipo de pacientes.

Las guías descritas, si bien se refieren al manejo, diagnóstico y terapéutica del paciente con OP no hacen recomendaciones sobre el proceso de atención ni sobre los profesionales médicos que deberían implicarse en el manejo de los pacientes con fractura por OP.

Discusión

La literatura publicada sobre el circuito de atención médica y los profesionales implicados en el manejo del paciente con fractura osteoporótica es limitada. A nivel extrahospitalario, en los artículos revisados se destacó el rol fundamental del cirujano ortopédico y se infirió la necesidad de coordinar su actividad con la de los médicos de familia para garantizar el seguimiento más adecuado de los pacientes y la prevención de segundas fracturas. Sin embargo, en las fuentes consultadas no hay publicaciones que describan, por ejemplo, el circuito de atención que sigue el paciente que presenta una fractura por OP en el ámbito hospitalario en nuestro país.

La literatura es también escasa en la descripción de aspectos claves en la gestión de la enfermedad, como es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la derivación del paciente con OP y fractura. Hemos identificado que uno de los desafíos habituales en el manejo de patologías crónicas multifactoriales, como la OP, es el carácter multidisciplinar de su atención, con varios especialistas implicados. Los artículos seleccionados reflejan que la mayoría de los pacientes visitan a otro médico, además del cirujano ortopédico, tras la fractura osteoporótica, incluyendo al médico internista o al médico de familia, así como a otras especialidades como Ginecología o Endocrinología, pero sin seguir criterios claros de derivación. A su vez, la revisión mostró que el seguimiento lo realizaban, en muchos casos, los especialistas en Traumatología o Ginecología, y, en un porcentaje minoritario (12%), el médico de familia. A pesar de que el profesional que trata inicialmente al paciente con fractura osteoporótica es el cirujano ortopédico, la falta de estandarización de los roles de cada uno de los profesionales implica un tratamiento más tardío de este tipo de pacientes⁹.

Como hemos observado, existen diversos patrones de manejo de esta patología que difieren en función del país considerado. Por ejemplo, Dreinhöfer *et al.*⁷ encontraron que, en 5 países diferentes, la mayoría de los cirujanos ortopédicos se centran en el tratamiento quirúrgico de las fracturas, mientras que en otros países, como por ejemplo Alemania, la mayor parte de los cirujanos ortopédicos, al desempeñar su actividad laboral también en el ámbito extrahospitalario tratando pacientes con diversas patologías musculoesqueléticas, abordan los aspectos más clínicos del seguimiento de los pacientes con fractura por osteoporosis postmenopáusica.

Los artículos referidos a encuestas realizadas a cirujanos ortopédicos muestran que estos profesionales son clave para conseguir un aumento de las tasas de identificación y tratamiento de las fracturas osteoporóticas. Sin embargo, estudios revisados por Elliot-Gibson *et al.*¹² indican que algunos cirujanos ortopédicos consideran que el manejo clínico de este tipo de pacientes es responsabilidad de otros especialistas. Varias organizaciones ortopédicas participan activamente para aumentar

la identificación de osteoporosis postmenopáusica y mejorar el tratamiento de este tipo de pacientes.

En España no hay literatura que describa los circuitos de atención médica del paciente con fractura osteoporótica postmenopáusica. A pesar de que se incluyeron base de datos españolas, los artículos no incluyen algoritmos o protocolos de actuación clínica que se deberían seguir con un paciente con una fractura osteoporótica. Con la información disponible actualmente es poco factible describir la influencia de cada especialidad en la atención de estos pacientes ni los servicios de derivación más habituales. La realización de estudios que exploraran estos aspectos potenciaría un manejo más homogéneo y estándar de esta patología. Una información que resultaría útil explorar es el tiempo que transcurre desde que el paciente sufre la fractura osteoporótica hasta que se le inicia el tratamiento y seguimiento, por la importancia que este aspecto tiene en la percepción del paciente de la calidad de la asistencia médica que recibe.

En las guías de práctica clínica nacionales revisadas, no se explicita el algoritmo de actuación que ha de seguirse ante un paciente con fractura osteoporótica en el ámbito hospitalario, haciéndose mención casi exclusivamente a las pautas farmacológicas a emplear. La elaboración de guías que describan el circuito de atención de este tipo de pacientes en el ámbito hospitalario, los criterios de derivación, y los roles de cada uno de los profesionales implicados, favorecería una gestión más apropiada de la patología y sus complicaciones.

Las conclusiones de este estudio deben interpretarse teniendo en cuenta dos limitaciones fundamentales: por un lado, no se revisaron protocolos o algoritmos de actuación clínica de divulgación interna en los hospitales en el ámbito sanitario español, y que, muy probablemente, existan en muchos de ellos. Por otro lado, únicamente se incluyeron artículos en español e inglés omitiéndose cualquier publicación en otro idioma aunque se han consultado bases de datos españolas en las que se prioriza fundamentalmente la aparición de artículos nacionales.

Consideramos que este estudio aporta información sobre el estado actual del tema y la definición de un área de la atención sanitaria en el ámbito hospitalario español en necesidad de estudio y divulgación, como es el manejo del paciente con fractura OP y de las disciplinas profesionales involucradas en él.

Conclusiones

De acuerdo con las fuentes consultadas, la información descriptiva del circuito de atención que sigue el paciente con fractura osteoporótica, así como de los profesionales implicados, es muy escasa (o nula) tanto a nivel nacional como internacional. A falta de revisar guías de actuación de divulgación interna en los hospitales, resulta oportuno destacar la necesidad de realizar estudios observacionales que reflejen el circuito de atención que sigue este tipo de pacientes en el ámbito hospitalario.

Agradecimientos: Estudio patrocinado por Amgen S. A. Los autores quieren agradecer a Luis Lizán y Julia Villar de Outcomes'10 y a Clara Conill de Amgen por su asistencia editorial en la preparación de esta publicación.

Conflicto de intereses: Estudio patrocinado por Amgen S.A. La Dra. Núria Marín trabaja para Amgen S.A. EL Dr. Luís Lizán trabaja para Outcomes'10 y los Dres. Blanch y del Pino son especialistas que desarrollan su labor fundamental en el ámbito sanitario público español.

Bibliografía

- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin* 2001;116:86-8.
- Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
- Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica. *Rev Clin Esp* 2003;203:496-506.
- La osteoporosis provoca unas 90.000 fracturas de cadera al año en España. Disponible en <http://www.sedolor.es/noticia.php?id=609>. Accedido el 6 de Abril de 2009.
- Robles MJ. Prevención de la fractura de cadera en ancianos: medidas no farmacológicas. *Rev Mult Gerontol* 2004;14:27-33.
- Disponible en <http://confepar.org/pdf/densitometria.pdf>. Accedido el 26 de mayo de 2010.
- Dreinhöfer KE, Anderson M, Féron JM, Herrera A, Hube R, Johnell O, et al. Multinational survey of osteoporotic fracture management. *Osteoporos Int* 2005;16:S44-53.
- Skedros JG, Milleson NM, Holyoak JD. Knowledge and opinions of orthopaedic surgeons concerning initiation of treatment for patients with osteoporotic fractures. *Ts Orthop Res Soc* 2003;28:1058.
- Skedros JG. The orthopaedic surgeon's role in diagnosing and treating patients with osteoporotic fractures: satisfying discharge orders may be the solution for timely medical care. *Osteoporos Int* 2004;15:405-10.
- Feldstein AC, Schneider J, Smith DH, Vollmer WM, Rix M, Glauber H. Harnessing stakeholder to improve the care of osteoporosis after a fracture. *Osteoporos Int* 2008;19:1527-40.
- Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, Atkinson EJ, Tabini C, O'Fallon WM, et al. Osteoporosis Intervention Following Distal Forearm fractures: A missed opportunity?. *Arch Intern Med* 2002;162:421-26.
- Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 2004;15:767-78.
- McKercher HG, Crilly RG, Kloseck M. Osteoporosis management in long-term care: survey of Ontario physicians. *Can Fam Physician* 2000;46:228-35.
- Sheehan J, Mohamed F, Reilly M, Perry IJ. Secondary prevention following fractured neck of femur: a survey of orthopaedic surgeons practice. *Ir Med J* 2000;93:105-7.
- Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, Rizzoli R. An Osteoporosis Clinical Pathway for the Medical Management of Patients with Low-Trauma Fracture. *Osteoporos Int* 2002;13:450-5.
- Giner Ruiz V, Sanfélix Genovés J. Osteoporosis: Guía de actuación en Atención Primaria. Versión actualizada 2004. Disponible en <http://www.san.gva.es/docs/dac/guiasap025osteoporosis.pdf>. Accedido el 30 de Julio de 2010.
- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoides y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 1):1-24.
- Gómez de Tejada Romero MJ, Jódar Gimeno E. Programa sistemático de actualización en Medicina y protocolos de práctica clínica. *Medicine* 2006;9(Extr. 1):8-14.
- Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología Guía de Práctica Clínica Osteoporosis. Disponible en http://www.actasanitaria.com/fileset/doc_54662_FICHERO_NOTICIA_37538.pdf. Accedido el 8 de Junio de 2010.
- Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. Disponible en <http://www.cochrane.es/files/GPC-menopausia-definitiva.pdf>. Accedido el 30 de Julio de 2010.
- Palacios S, ed. Guía Práctica de la osteoporosis en Ginecología. Barcelona: Elsevier España, 2010.

Marín Fernández AB¹, Arjona Giménez C², de Dios Navarrete J²

1 Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial - H. U. Virgen de las Nieves - Granada. Xanit Hospital Internacional - Benalmádena - Málaga

2 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología - H. U. Virgen de las Nieves - Granada

Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos orales: a propósito de cinco casos

Correspondencia: Ana Belén Marín Fernández - Calle Unis, 14 - Otura - 18630 Granada (España)
Correo electrónico: anita1981@msn.com

Fecha de recepción: 02/01/2012

Fecha de aceptación: 27/01/2012

Resumen

La osteonecrosis de los maxilares es una enfermedad que hay que tener presente siempre y cuando exista exposición ósea secundaria a cualquier manipulación dental en un paciente con toma previa de bifosfonatos durante un largo periodo de tiempo. Desconocida hasta hace pocos años, ha incrementado el conocimiento de tal patología debido al aumento de la toma de bifosfonatos en la población actual, siendo la mayoría de los casos publicados relacionados con la toma de bifosfonatos intravenosos. Presentamos 5 casos clínicos de osteonecrosis de maxilares asociados al uso de bifosfonatos orales.

Palabras clave: *osteonecrosis maxilares, bifosfonatos, alendronato, ibandronato.*

Osteonecrosis of the jaw associated with the use of oral bisphosphonates: apropos five cases

Summary

Osteonecrosis of the jaw is a disease which needs to be taken into account whenever there is exposure of bone as a secondary result of any dental operation in a patient who has been taking bisphosphonates over a long period of time. Unknown until the last few years, knowledge of such a pathology has increased due to the current increase in the taking of bisphosphonates in the population, with most of the published cases being related to the taking of bisphosphonates intravenously. We present 5 clinical cases of osteonecrosis of the jaw associated with the use of oral bisphosphonates.

Key words: *osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, alendronate, ibandronate.*

Introducción

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) se caracteriza por una lesión ulcerada en la mucosa oral con exposición ósea de duración superior a 8 semanas, localizada en los maxilares y asociada al uso de bifosfonatos orales e intravenosos en ausencia de radioterapia a nivel cervicofacial¹⁻³.

Desde el año 2003, con la aparición de los primeros casos clínicos de ONM en la literatura, ha habido numerosas publicaciones en relación con el desarrollo de esta patología⁴⁻⁶, la mayoría de ellas secundarias a terapias con bifosfonatos intravenosos, asociados a su vez a diferentes tratamientos con quimioterapia y radioterapia.

Recogemos en este artículo una serie de 5 casos de ONM relacionados con la toma de bifosfonatos orales y realizamos una revisión bibliográfica de la patología y manejo del paciente con toma de bifosfonatos orales que vaya a someterse a una cirugía oral.

Casos clínicos

Presentamos 5 casos de ONM en relación al uso de bifosfonatos orales durante los años comprendidos entre 2005-2008 vistos en nuestro Servicio (Tabla 1). Todos ellos presentaron como antecedente común manipulación dental y toma de bifosfonatos orales en el momento del diagnóstico de ONM.

Caso número 1. Mujer de 70 años de edad diagnosticada de osteoporosis precoz a causa de una histerectomía previa que fue tratada con ácido ibandronico durante un periodo de 4 años. Desarrolló un cuadro clínico caracterizado por dolor y tumefacción en la celda submaxilar y vestíbulo inferior compatible con ONM grado III. Fue tratada quirúrgicamente mediante eliminación del secuestro, legrado y colgajo local de avance para cierre de la lesión, asociado a tratamiento antibiótico intravenoso de amoxicilina-clavulánico 1g/200 mg cada 8 horas durante dos semanas, más 100 mg de doxiciclina vía oral cada 24 horas durante 14 días más (Figuras 1 y 2).

Caso número 2. Paciente con antecedentes de artrosis de rodilla (portaba prótesis de rodilla), policondritis recidivante en tratamiento con corticoides y osteoporosis tipo II o senil. Había recibido durante un periodo de 4 años alendronato oral desarrollando ONM grado II. Posteriormente fue tratada mediante antibioterapia intravenosa consistente en amoxicilina-clavulánico 1g/200 mg cada 8 horas durante un total de tres semanas.

Casos números 3, 4 y 5. Las tres últimas pacientes eran mujeres diagnosticadas de osteoporosis senil (una de ellas con antecedentes de artritis reumatoide tratada con corticoides e inmunosupresores) y tratadas con alendronato oral (tres, cinco y cuatro años, respectivamente) que desarrollaron ONM grado III. Fueron tratadas mediante legrado de la lesión asociado a antibioterapia intravenosa mediante amoxicilina-clavulánico 1g/200 mg cada 8 horas durante un periodo mínimo de 2 semanas.

Todas las pacientes presentaron una remisión completa de las lesiones.

Discusión

La ONM fue definida como tal en el año 2007 por la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (ASBMR)¹ como una entidad caracterizada por tres requisitos: toma previa de bifosfonatos, presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilar de más de 8 semanas de evolución, y ausencia de radioterapia previa en esa zona.

Tradicionalmente, la ONM ha sido relacionada con el uso de bifosfonatos intravenosos en pacientes con antecedentes de neoplasias con metástasis, siendo escasa su aparición secundaria al uso de bifosfonatos orales. En los últimos años, el creciente uso de bifosfonatos orales para el tratamiento de la osteoporosis ha aumentado el número de casos descritos de ONM⁷. En determinadas patologías, como la artritis reumatoide, donde el desarrollo de osteoporosis grave ha obligado a instaurar un tratamiento con bifosfonatos orales, se ha observado también la aparición de ONM⁸. Se ha determinado que el riesgo de ONM debido a bifosfonatos orales

está relacionado con la duración del tratamiento (sobre todo si es mayor de 3 años)⁹. En los casos descritos en esta nota clínica se puede observar un periodo aproximado de 3 ó más años de tratamiento con bifosfonatos previo a la aparición de la ONM.

Dentro del grupo de bifosfonatos relacionados con el desarrollo de ONM, el ácido zoledrónico es el que ha producido más casos de ONM^{10,11}. Woo *et al.*⁶, en una revisión sistemática de 368 casos de ONM, observaron que el bifosfonato oral que más frecuentemente producía ONM era alendronato, lo que coincide con nuestra revisión. Si comparamos los bifosfonatos intravenosos y los orales, se ha visto que los intravenosos desarrollan la ONM más rápidamente. Lazarovici *et al.*, en 2011¹¹, estudiaron a 27 pacientes que presentaron ONM, concluyendo que el tiempo medio de aparición fue de 60 meses para aquéllos que habían tomado alendronato, 13 para el ácido zoledrónico y de 35 meses para pamidronato.

Etiopatogénicamente existe una serie de factores que pueden explicar el desarrollo de ONM². Estos son: alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores en las neoplasias, compromiso vascular (de la misma manera que ocurre en otras localizaciones, como la cadera y hueso semilunar, fundamentalmente), bajo recambio óseo, y la toxicidad en el hueso¹² y en los tejidos blandos de los propios bifosfonatos¹³.

La ONM se caracteriza clínicamente por áreas de hueso expuesto acompañado de fistulización, dolor, parestesias, movilidad dental e, incluso, fractura mandibular. En el 65% de las ocasiones encontramos afectación mandibular, en el 25% afectación del maxilar superior y en un 10%, aproximadamente, afectación bimaxilar⁶.

En la mayoría de los casos el pronóstico es favorable, presentando la ONM por bifosfonatos orales un mejor pronóstico que aquellos casos producidos por bifosfonatos intravenosos¹¹. Estos últimos se ven agravados por el deteriorado estado físico que presentan estos pacientes (tratamientos previos con quimioterapia y/o radioterapia).

El tratamiento de la ONM se basa en el grado en el que se diagnostique la ONM⁵ (Tabla 2). En la ONM grado I, el tratamiento de elección es enjuagues con clorhexidina al 0,12%; en el grado II, al tratamiento anterior hay que asociarle antibioterapia oral o intravenosa; y, por último, en el grado III, además de las medidas mencionadas anteriormente, habría que sumar un tratamiento quirúrgico.

Por lo tanto, lo más importante es decidir el manejo del paciente que acude para someterse a una cirugía oral y está siendo tratado con bifosfonatos orales durante un largo periodo de tiempo. Para De Souza *et al.*¹⁴ habría que posponer la cirugía y remitir al paciente al especialista (reumatólogo o traumatólogo) para valorar la suspensión del bifosfonato e, incluso, sustituirlo por otro medicamento para la osteoporosis previamente a la cirugía.

Por otro lado, la Sociedad Americana en 2009 desarrolló un protocolo para el manejo de los pacientes con toma de bifosfonatos orales y que precisan una intervención quirúrgica que implique manipulación de los huesos maxilares⁹:

Figura 1. Ortopantomografía y TAC que ponen de manifiesto la osteonecrosis a nivel de cuerpo mandibular derecho

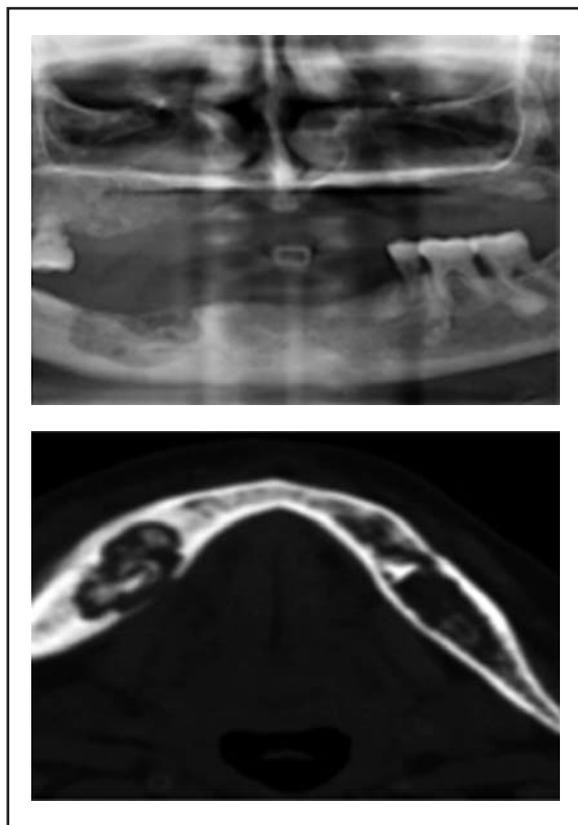


Figura 2. Ortopantomografía de control en la que se observa la evolución satisfactoria con reosificación ósea de la osteonecrosis mandibular



- En pacientes con duración del tratamiento con bifosfonatos orales menor de 3 años y sin factores de riesgo no es necesario realizar ninguna medida especial.

- En pacientes con duración del tratamiento con bifosfonatos orales menor de 3 años y con toma concomitante de corticoides se debería suspender la toma de bifosfonatos orales al menos 3 meses previos a la cirugía, si las condiciones sistémicas del paciente lo permite. Se reintroduciría la toma de bisfosfonatos orales una vez se haya producido la curación ósea.

Tabla 1. Datos de los pacientes con toma de bifosfonatos orales que desarrollaron ONM (iv: terapia intravenosa)

	Sexo	Edad	Antecedente de interés	Bifosfonato oral	Causa del tratamiento	Duración del tratamiento	Estadio de la ONM	Tratamiento
Caso 1	F	70	Asma bronquial, extracción dental	Ácido ibandronico (150 mg mensual)	Osteoporosis postmenopáusica	4 años	III	Legrado óseo + antibioterapia iv.
Caso 2	F	75	Policondritis recidivante, extracción dental	Alendronato (70 mg semanal)	Osteoporosis senil	4 años	II	Antibioterapia iv.
Caso 3	F	81	Asma bronquial, manipulación dental	Alendronato (70 mg semanal)	Osteoporosis senil	3 años	III	Legrado óseo y exodoncia + antibioterapia iv.
Caso 4	F	76	Artritis reumatoide, extracción dental	Alendronato (70 mg semanal)	Osteoporosis senil	5 años	III	Legrado óseo + antibioterapia iv.
Caso 5	F	74	Manipulación dental	Alendronato (70 mg semanal)	Osteoporosis senil	4 años	III	Legrado óseo + antibioterapia iv.

Tabla 2. Estadios de la ONM según la Sociedad Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial⁹

	Exposición de hueso necrótico	Dolor y signos de infección	Fístula y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo
Grado I	Sí	No	No
Grado II	Sí	Sí	No
Grado III	Sí	Sí	Sí

- En pacientes con duración del tratamiento con bifosfonatos orales mayor de 3 años independientemente de la toma o no de corticoides orales, se debería suspender la toma de bifosfonatos al menos 3 meses previos a la cirugía, si las condiciones sistémicas del paciente lo permite. Se reintroduciría la toma de bisfosfonatos orales solamente cuando la curación ósea haya ocurrido.

Asimismo, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y las Sociedades relacionadas con el Metabolismo Mineral Óseo redactaron un documento del manejo de la ONM y los bifosfonatos utilizados en el tratamiento de las osteoporosis²:

- En pacientes que están tomando bifosfonatos durante menos de 3 años y sin factores de riesgo no hay que demorar la cirugía.

- En pacientes que están tomando bifosfonatos durante menos de 3 años y corticoterapia asociada se valorará el suspender el bifosfonato 3 meses previos a la cirugía, excepto si existe alto riesgo de

fractura (edad >70 años, presencia de fractura previa, densitometría ósea con T-score <-2,0). Se reintroducirá cuando se produzca la cicatrización.

- Pacientes que están tomando bifosfonatos durante más de 3 años, se valorará el suspender el bifosfonato 3 meses previos a la cirugía, excepto si existe alto riesgo de fractura (edad >70 años, presencia de fractura previa, densitometría ósea con T-score <-3,0). Se reintroducirá cuando se produzca la cicatrización.

Por tanto y como conclusión, la ONM es una patología poco conocida y cada vez más frecuente que está en relación con la toma de bifosfonatos orales. Nuevos protocolos y consensos acerca de la actuación ante un paciente con toma de bifosfonatos orales durante largo tiempo y que vaya a ser intervenido en cirugía oral, van a ser determinantes en un futuro para evitar, en la medida de lo posible, el desarrollo de ONM.

No existe conflicto de intereses de ninguno de los autores.

Bibliografía

1. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
2. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Jódar Gimeno E, et al. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009;1:41-52.
3. Sosa Henríquez M, Vicente Barrero M, Bocanegra Pérez S. Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:5-6.
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
5. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
6. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
7. Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Sosa-Henríquez M, Gebaguer Blanco A, Knezevic M, Castellano-Navarro JM. Osteonecrosis maxilar secundaria al uso de bisfosfonatos por vía oral. Exposición de tres casos clínicos relacionados con alendronato. *Rev Med Chile* 2009;137:275-9.
8. Junquera L, Gallego L, Pelaz A, Olay S. Oral bisphosphonates-associated osteonecrosis in rheumatoid arthritis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:292-4.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J* 2009;35:119-30.
10. Brown JE, Ellis SP, Lester JE, Gutcher S, Khanna T, Purohit OP, et al. Prolonged efficacy of a single dose of the bisphosphonate zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2007;13:5406-10.
11. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:790-6.
12. Cartson VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30.
13. Reid IR, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
14. De Souza Faloni AP, Queiroz TP, Comelli Lia RC, Cerri PS, Margonar R, Rastelli AN, et al. Accurate approach in the treatment of oral bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg* 2011;22:2185-90.

Díaz González JM, Groba Marco M, Sosa Henríquez M

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria

Coste anual de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis tras la revisión de los precios de referencia

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: manuelsosa@ono.com

Fecha de recepción: 16/02/2012

Fecha de aceptación: 20/02/2012

Sr. Director:

En una revisión sobre el papel del ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis, publicada en una monografía de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral¹ incluimos una tabla en la que se recogía el coste anual de los diferentes fármacos aprobados en España para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Posteriormente, con fecha 30 de diciembre de 2011, se publicó en el BOE una resolución por la que se revisaban los precios de referencia de los medicamentos² modificando a la baja el precio de todos los fármacos.

Por ello, hemos revisado y actualizado dicha tabla, incluyendo el ibandronato genérico que no estaba disponible en el momento de su publicación (Tabla 1).

Los precios se muestran con IVA, según se aplica en el territorio peninsular y sin IVA, que no se aplica en las Islas Canarias. A los fármacos no se le aplica el Impuesto General Indirecto Canario (IGIC), por lo que el precio final es el neto sin IVA. En los fármacos, cuya presentación es de 28 comprimidos, se ha realizado el cálculo sobre 13 envases al año, ya que debe tenerse en cuenta que los comprimidos con envases de 28 proporcionan al año 28×12 meses = 336 comprimidos, siendo necesarios 29 comprimidos más (1 envase). En los fármacos que tienen la presentación en comprimidos semanales, también debe hacerse la misma corrección (4 semanas $\times 12$ meses = 48

semanas, teniendo el año 52 semanas), por lo que debe también añadirse un envase más, para el correcto cálculo del coste anual. Lo mismo que ocurre con la calcitonina nasal. Las excepciones a los fármacos que se administran por vía oral la constituye el ibandronato y el risedronato mensual, que al ser su administración mensual, el cálculo se realizó sobre 12 meses. En el caso del denosumab, la administración es subcutánea semestral y trae incluida una jeringa y aguja precargada. Finalmente, en el caso del ácido zoledrónico debe añadirse al precio del frasco de 5 mg, el coste de 1 jeringa, aguja y un suero salino de 100 ml, más el coste del personal del Hospital de día o lugar donde se administre, que es variable de un centro hospitalario a otro.

Tabla 1 en página 44

Bibliografía

1. Sosa Henríquez M, Groba Marco M, Díaz González JM. El ácido zoledrónico en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2 (Supl 4): 21-30.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución de 28 de diciembre de 2011, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos de ámbito hospitalario y sus precios de referencia. Boletín Oficial del Estado. Viernes 30 de diciembre de 2011. Sec. I. Pág. 146119. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/12/30/pdfs/BOE-A-2011-20545.pdf>. Consultado el 25 de marzo de 2012.

Tabla 1. Coste anual de los diferentes fármacos aprobados en España para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia

Principio activo	Nombre comercial	Dosis. Período. Vía.	Presentación	Costo envase (Con IVA)	Costo anual (Con IVA)	Costo envase (Sin IVA)	Costo anual (Sin IVA)
Ácido zoledrónico	Aclasta	5 mg. Anual. I.V	Frasco 100 ml	422,65 €	422,65 €	406,39 €	406,39 €
Alendronato	Fosamax	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	14,71 €	191,23 €	14,14 €	183,82 €
Alendronato	Genéricos	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	14,71 €	191,23 €	14,14 €	183,82 €
Alendronato + Vit D	Fosavance. Adrovance	70 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	28,01 €	364,13 €	26,95 €	350,35 €
Risedronato semanal	Acrel, Actonel	35 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	22,12 €	287,56 €	21,25 €	276,25 €
Risedronato semanal	Genéricos	35 mg. Semanal. Oral	Comprimidos x 4	22,12 €	287,56 €	21,25 €	276,25 €
Risedronato mensual	Acrel, Actonel	75 mg. Mensual 2 días. Oral	Comprimidos x 2	24,57 €	294,84 €	23,63 €	283,56 €
Ibandronato	Bonviva. Bondenza	150 mg. Mensual. Oral	Comprimidos x 1	20,79 €	249,48 €	19,99 €	239,88 €
Ibandronato	Genéricos	150 mg. Mensual. Oral	Comprimidos x 1	20,79 €	249,48 €	19,99 €	239,88 €
Ranelato de Estroncio	Protelos. Osseor	2 g. Diaria. Oral	Sobres x 28	49,39 €	642,07 €	47,49 €	617,37 €
PTH 1-34	Forsteo	20 mcg. Diaria. Subcutánea	Pluma precargada X 28	405,38 €	5.269,94 €	389,79 €	5.067,27 €
PTH 1-84	Preotact	100 mcg. Diaria. Subcutánea	2 Cartuchos x 14	396,19 €	5.150,47 €	380,95 €	4.952,35 €
Raloxifeno	Evista. Opturama	60 mg. Diaria. Oral	Comprimidos x 28	20,64 €	268,32 €	19,85 €	258,05 €
Raloxifeno	Genéricos	60 mg. Diaria. Oral	Comprimidos x 28	20,64 €	268,32 €	19,85 €	258,05 €
Bazedoxifeno	Conbriza	20 mg. Diaria. Oral	Comprimidos x 28	34,41 €	447,33 €	33,36 €	433,68 €
Denosumab	Prolia	60 mg. Semestral. Subcutánea	Jeringa precargada x 1	240,15 €	480,30 €	230,54 €	460,08 €
Calcitonina nasal	Miacalcic. Vários	200 UI. Diaria. Nasal	Nebulizador x 28	75,01 €	975,13 €	72,13 €	937,69 €