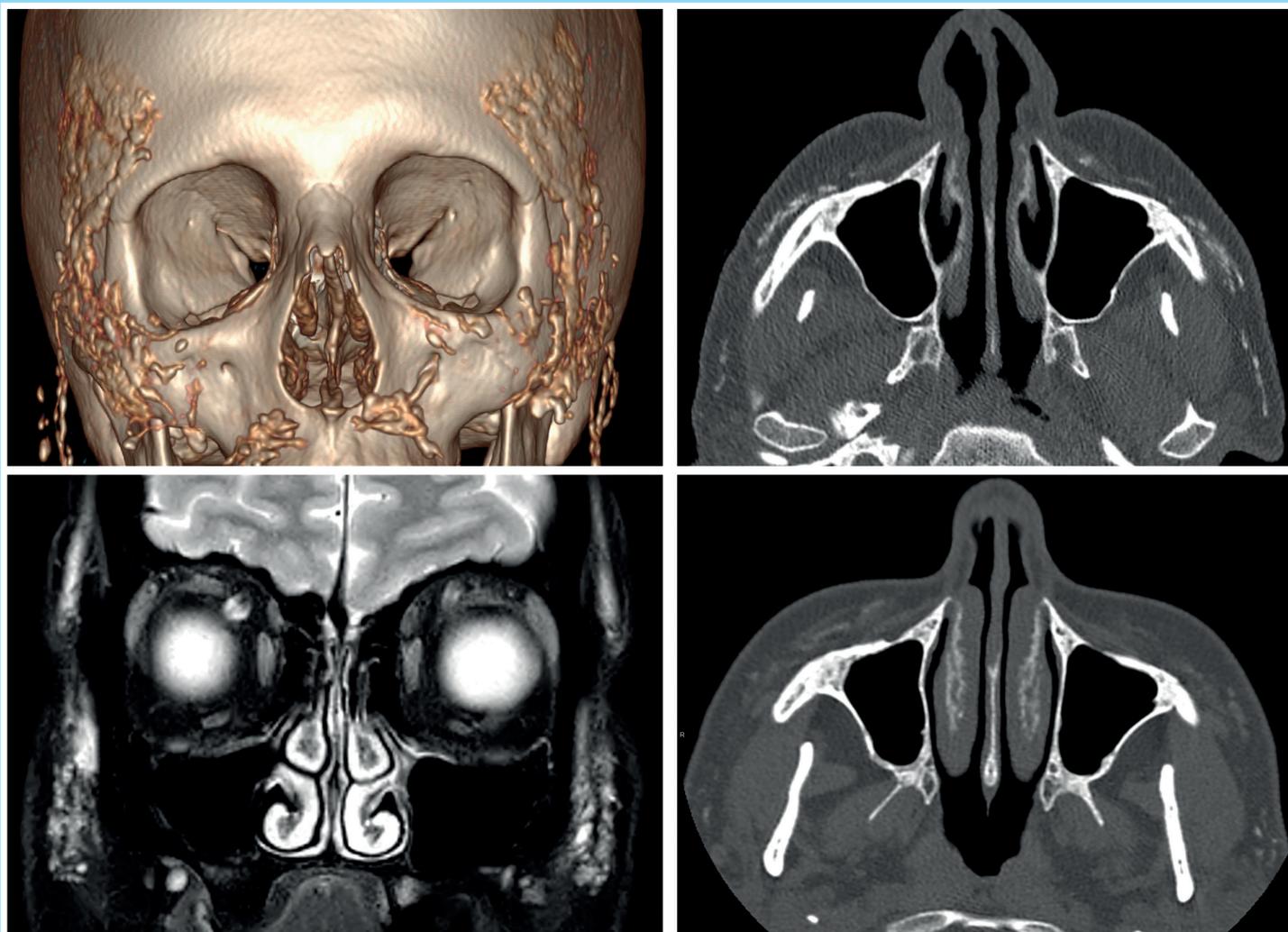


ROMM

Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

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

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com





Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

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

© Copyright 2023. SEIOMM y © ARÁN EDICIONES, S.L.

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

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

Esta publicación se encuentra incluida en Scopus, Web of Science, Scielo, DOAJ, ERIHPLUS, Redalyc, IBECs, Embase, Open J-Gate, Free Medical Journals, Sociedad Americana de Investigación Científica (SIIC), Google Academic, Medes, ÄZ3, e-revist@s, WorldCat, Latindex, EBSCO, Medic Latina, Dialnet, Safetylit, Mosby's, Emdex, Academic Keys, CRUE, Hinari, REDIB, Emerging Sources Citation Index, British Library y ROAD.
Factor de impacto (JCR 2022): 0,6 / Q4

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

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



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

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

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: osteoporosis@grupoaran.com
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com
www.grupoaran.com



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

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

DIRECTORAS

**Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar
(Co-directora)**

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

Correo electrónico: argortazar@ceu.es

**Dra. Marta Martín Millán
(Co-directora)**

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

Correo electrónico: marta.martinm@scsalud.es

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Teresita Bellido

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

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

Correo electrónico: tmbellido@uams.edu

Dr. Jesús Delgado Calle

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

Correo electrónico: JDelgadocalle@uams.edu

Dr. Manuel Díaz Curiel

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispánica de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)

Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Dr. Adolfo Díez Pérez

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

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

Correo electrónico: Adiez@parcdosalutmar.cat

Dr. Luis Fernández de Castro

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

Correo electrónico: luis.fernandezdecastro@nih.gov

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Correo electrónico: mjgtr@us.es

Dr. Oswaldo Daniel Messina

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

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

Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

Dr. Manuel Naves Díaz

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

Correo electrónico: mnaves.huca@gmail.com

Dra. Lilian I. Plotkin

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

Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

Dr. José Antonio Riancho Moral

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

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Dr. Manuel Sosa Henríquez

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

Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es



Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral



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

Presidente

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Vicepresidente

Mercedes Giner García

Secretaría

Marta Martín Millán

Tesorero

Manel Ciria Recasens

Vocales

Enric Duaso Magaña
María Pilar Aguado Acín

Sumario

Vol. 15 ■ Octubre-Diciembre ■ N.º 4

Editorial

Abaloparatida: el nuevo fármaco anabólico

N. Guañabens 131

Original

Impacto de las fracturas por fragilidad en mujeres españolas con osteoporosis posmenopáusica

Í. Etxebarria, J. R. Caeiro, F. J. Olmo Montes, M. J. Moro-Álvarez, P. Peris, T. Pareja, J. M. Cancio, A. Naranjo, V. Pérez del Río, E. Jódar, M. García Goñi, J. Vergés, S. Maratía, I. Campos Tapias, L. Benedito-Palos, S. Aceituno 135

Revisión

Función de las hormonas sexuales en la homeostasis del hueso y su papel en el desarrollo de la osteoporosis masculina: una revisión narrativa

P. M. Cantellano-Sánchez, A. I. Ortega-Meléndez, R. Velázquez-Cruz, R. F. Jiménez-Ortega 144

Artículo Especial

Puntuaciones de riesgo poligénico (PRS): una herramienta en la predicción de enfermedades y la medicina personalizada

Á. del Real, J. A. Riancho 154

Nota Clínica

Calcinosis *cutis*

M. Haro Herrera, E. Marín Díez, J. M. Olmos Martínez 160

Imagen de portada:

Reconstrucción 3D de TC facial. Imagen coronal de secuencia T2 con saturación grasa en resonancia magnética. Imagen axial de TC facial sin contraste.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Haro Herrera M, Marín Díez E, Olmos Martínez JM. Calcinosis cutis. Osteoporos Metab Miner 2023;15(4):160-163

Abaloparatida: el nuevo fármaco anabólico

INTRODUCCIÓN

En breve se dispondrá en España de un nuevo fármaco anabólico u osteoformador para el tratamiento de la osteoporosis, la abaloparatida. Así, tras su introducción, dispondremos de tres fármacos anabólicos: teriparatida, abaloparatida y romosozumab, aunque este último es en realidad un fármaco de acción dual, pues combina un mecanismo anabólico y antirresortivo.

Como clínica, frente a la similitud de la abaloparatida con teriparatida, me haría tres preguntas: ¿cuál es la diferencia en el mecanismo de acción cuando se compara con teriparatida?; ¿cuáles son las diferencias con impacto clínico respecto a teriparatida? y, por último, el perfil de la paciente susceptible de tratamiento con abaloparatida.

¿CUÁL ES LA DIFERENCIA EN EL MECANISMO DE ACCIÓN CUANDO SE COMPARA CON TERIPARATIDA?

Respondiendo a la primera pregunta, teriparatida es la fracción 1-34 de PTH, mientras que abaloparatida es un análogo sintético de la PTHrP (*PTH related protein*). Ambas moléculas actúan vía el receptor de PTH tipo 1 (PTH1R) que tiene dos conformaciones de alta afinidad, R⁰ y RG. La respuesta de señalización celular es más prolongada cuando los ligandos se unen a R⁰, mientras que la respuesta celular es más transitoria cuando se unen a RG. La abaloparatida se une más selectivamente a la conformación RG de PTH1R que teriparatida (1), y como resultado de esta respuesta más transitoria en el estímulo de la señalización celular, se ha planteado la hipótesis de que abaloparatida podría tener una acción anabólica neta (formación ósea vs. resorción ósea) más pronunciada que teriparatida, probablemente por una menor magnitud en el aumento de la resorción (1,2). En este sentido, en el ACTIVE trial (*Abaloparatide Comparator trial in Vertebral Endpoints*) en el que se compararon los efectos de abaloparatida 80 µg y teriparatida 20 µg, el aumento del marcador de formación más sólido, el propéptido aminoterminal del procólgeno I (PINP), fue inicialmente similar al obtenido con teriparatida, pero a partir de los 3 meses de administración dicho aumento fue menos marcado que con teriparatida. Al mismo tiempo, el marcador de resorción, el telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX), aumentó de forma más discreta con abaloparatida que con teriparatida a lo largo de los 18 meses del estudio (3).

¿CUÁLES SON LAS DIFERENCIAS CON IMPACTO CLÍNICO RESPECTO A TERIPARATIDA?

Cuando se analizan los efectos de teriparatida y abaloparatida en la reducción del riesgo de fractura y en el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, disponemos de un mayor número de estudios con teriparatida, destacando el ensayo inicial de Neer y cols. (*Fracture Prevention trial*) y los análisis del estudio EUROFORS (*European Study of Forsteo*) (4-7). Así, en el estudio del efecto de teriparatida en la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral previa, se demostró una reducción significativa de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales comparado con placebo a lo largo de una media de 19 meses. Teriparatida 20 µg redujo el riesgo de fractura vertebral en un 65 % y el de fractura no vertebral por fragilidad en un 53 %, siendo evidente el efecto protector de teriparatida frente a las fracturas no vertebrales a partir de los 9-12 meses. En este estudio no se observó una reducción del riesgo de fractura de cadera, quizá por su escaso número en ambos brazos del ensayo (4). Sin embargo, un metaanálisis posterior que incluía 23 ensayos con teriparatida 20 µg, aleatorizados y controlados, demostró una reducción del riesgo de fractura de cadera del 56 %, después de una media de 18 meses de tratamiento (8).

El ACTIVE *trial* tuvo como objetivo primario analizar el efecto de abaloparatida 80 µg en la reducción de nuevas fracturas vertebrales comparado con placebo. Además, se analizó su efecto en la reducción de fracturas no vertebrales, clínicas y fracturas osteoporóticas mayores. Adicionalmente, se incluyó teriparatida como comparador (*open label*). La abaloparatida redujo de forma significativa el desarrollo de fracturas vertebrales, no vertebrales y osteoporóticas mayores, comparado con placebo en los 18 meses del estudio. La reducción del riesgo de fractura vertebral fue del 86 % y de fracturas no vertebrales del 43 % con abaloparatida vs. placebo. Cuando se compararon sus efectos con teriparatida en la reducción de nuevas fracturas, abaloparatida fue similar a teriparatida en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y superior en la reducción de fracturas mayores osteoporóticas. Un resultado interesante que destacar del estudio fue que abaloparatida tuvo una reducción más temprana del riesgo de fracturas no vertebrales y mayores osteoporóticas vs. placebo que teriparatida. Si bien abaloparatida redujo significativamente las fracturas no vertebrales vs. placebo, la reducción no fue significativa para teriparatida vs. placebo en el ACTIVE *trial*; sin embargo, no hubo diferencias significativas cuando se compararon abaloparatida y teriparatida. Los autores comentan en este sentido, que las poblaciones de los estudios pivotaes de ambos fármacos eran distintas, pues en el estudio de teriparatida todas las pacientes tenían al menos una fractura vertebral prevalente y en el ACTIVE *trial* solo alrededor de un 25 %, por lo que estos resultados se deberían interpretar con cautela (3). De hecho, un estudio con datos de la vida real (*real-world-evidence*) que comparaba la eficacia de abaloparatida con teriparatida en mujeres con osteoporosis, mostró que después de 18 meses de tratamiento, ambos fármacos anabólicos eran comparables en la prevención de fracturas no vertebrales, destacando además que abaloparatida se asociaba a una reducción significativa del 22 % en el riesgo de fractura de cadera (9). Considerando las fracturas de cadera incidentes durante el tratamiento con abaloparatida y teriparatida en el ACTIVE *trial*, es interesante resaltar que solo se detectaron dos casos, ambos en el grupo placebo (3). Un metaanálisis que analizaba la eficacia de todos los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en la reducción de fracturas destacó la eficacia de ambos anabólicos en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin evidencias en la reducción de fractura de cadera (10).

Al analizar los cambios en la DMO inducidos por teriparatida y abaloparatida en los dos estudios pivotaes, el Fracture Prevention *trial* y el ACTIVE *trial*, con por descontado poblaciones distintas, destaca un marcado y similar aumento de la DMO en columna lumbar, del 9 % y del 10,4 % para teriparatida y abaloparatida, respectivamente, comparado con placebo (3,4). A nivel de cuello de fémur, los incrementos respecto a placebo fueron del 3 % para teriparatida y del 4 % para abaloparatida. Cuando se compararon los cambios inducidos en la DMO por teriparatida y abaloparatida en el ACTIVE *trial* a los 18 meses del estudio, el aumento de DMO en columna lumbar fue también prácticamente idéntico para ambos fármacos, sin embargo, el aumento de DMO en cuello de fémur y cadera total fue significativamente superior para abaloparatida a los 6, 12 y 18 meses (3). La medición de la densidad volumétrica de cadera mediante 3D-DXA en un análisis *post-hoc* del ACTIVE *trial* mostró que solo abaloparatida aumentaba la densidad cortical mientras que ambos, abaloparatida y teriparatida, aumentaban la densidad trabecular a los 18 meses (11).

En el ACTIVE *trial* se analizaron la seguridad y los efectos adversos de abaloparatida y teriparatida. La discontinuación del estudio por efectos adversos fue más frecuente en el grupo de abaloparatida (9,9 %) que en el de teriparatida (6,8 %). Abaloparatida indujo con menor frecuencia hipercalcemia, particularmente cuando la muestra se obtuvo a las 4 horas posinyección. Quizá un efecto adverso a destacar con abaloparatida fue una mayor frecuencia de palpitaciones, estando balanceados los demás efectos adversos entre ambos grupos de tratamiento (3). Cabe destacar que abaloparatida tiene las mismas contraindicaciones de administración que teriparatida.

La terapia secuencial también se incluyó en el desarrollo de abaloparatida con una extensión del ACTIVE *trial*, en la que se administró alendronato durante 24 meses, tras 18 meses de abaloparatida o placebo. Con la secuencia abaloparatida/alendronato se redujo el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales, clínicas y fracturas mayores osteoporóticas, junto a mayores ganancias en DMO, respecto a placebo/alendronato (12).

En conjunto, e intentando responder a la pregunta de cuáles son las diferencias de abaloparatida respecto a teriparatida con impacto clínico, ambos fármacos anabólicos son eficaces en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Quizá abaloparatida tenga una mayor rapidez de acción en la reducción de fracturas no vertebrales y mayores osteoporóticas, y un efecto más favorable sobre el hueso cortical de cadera, que podría traducirse en una reducción de fracturas a este nivel, aunque este aspecto requiere ser confirmado.

PERFIL DE LA PACIENTE SUSCEPTIBLE DE TRATAMIENTO CON ABALOPARATIDA

El perfil de la paciente susceptible de tratamiento con abaloparatida corresponde al de la recomendación de fármacos anabólicos en la osteoporosis posmenopáusica, según las guías de práctica clínica (13,14). Así, la indicación de abaloparatida se situaría en aquellas mujeres con muy alto riesgo de fractura. González-Macías y cols. en su juicioso artículo

especial en este mismo volumen de la *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* (15), ponen de relieve la falta de homogeneidad de este concepto. Hay una gran variabilidad en los factores que se incluyen en la clasificación de muy alto riesgo de fractura: índice-T desde $\leq -2,5$ a $\leq -3,5$; antecedente de fractura vertebral única o vertebrales múltiples y/o fracturas mayores osteoporóticas y/o fractura de cadera; muy alta probabilidad de fractura según FRAX; y en numerosas guías, el periodo de tiempo tras la fractura, que oscila entre 12 meses y 3 años. Por ello, me centraré en la indicación de fármacos anabólicos según las guías de la SEIOMM: "el riesgo muy alto corresponde a mujeres con: a) dos o más fracturas vertebrales, o situación equivalente (p. ej., fractura vertebral y de cadera); b) DMO muy baja ($T < -3,5$), o c) fractura vertebral o de cadera junto a índice-T $< -3,0$ " (16). Si bien es cierto que bajo esta definición de riesgo muy alto se recomiendan teriparatida y romosozumab en todas las guías recientes, incluida la de la SEIOMM, también se incluye a un mismo nivel abaloparatida en las guías de países en que abaloparatida estaba comercializada, como en Estados Unidos (13,14). Cabe destacar que abaloparatida no estaba comercializada en los países europeos cuando se redactaron la mayoría de las últimas guías clínicas (16,17).

Algunas guías como la de la Endocrine Society tras la recomendación de teriparatida o abaloparatida en mujeres posmenopáusicas con muy alto riesgo de fractura, especifican "como en aquellas mujeres que tienen fracturas vertebrales graves o múltiples" diferenciando su indicación de la de romosozumab "como en aquellas mujeres con índice-T bajo < -2.5 y fracturas, o fracturas vertebrales múltiples" (14). Asimismo, las guías de la Swiss Association against Osteoporosis del año 2020 especifican la recomendación de teriparatida en las mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral prevalente y muy alto riesgo de fractura (17). Cosman y cols., en un artículo que plantea la selección del anabólico más idóneo según las características de la paciente, destacan la idoneidad de abaloparatida, seguida de cerca por teriparatida, en pacientes con muy alto riesgo de fractura vertebral, basado en fractura vertebral prevalente (especialmente múltiple, grave y/o reciente) o muy baja DMO en columna y/o TBS muy degradado. En las pacientes con muy alto riesgo de fractura no vertebral, especialmente aquellas con fractura de cadera u otras fracturas mayores osteoporóticas y/o DMO muy baja en cadera, Cosman favorece romosozumab como primer fármaco y abaloparatida como segunda opción, y es la teriparatida la tercera opción en este escenario (18).

Concretando, el perfil de la paciente susceptible de tratamiento con abaloparatida, sería aquella mujer posmenopáusica con muy alto riesgo de fractura, especialmente de fractura vertebral, en la que se precisa una reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral. Además, abaloparatida podría ser eficaz en la reducción del riesgo de fractura de cadera, y puede ser superior a teriparatida cuando es conveniente una acción muy rápida en la reducción del riesgo de fractura mayor osteoporótica. Estos aspectos, particularmente su posible efecto en la reducción del riesgo de fractura de cadera, requieren un análisis más detallado.

CONCLUSIÓN

Abaloparatida representa una nueva opción anabólica en las mujeres posmenopáusicas con muy alto riesgo de fractura, especialmente vertebral. Abaloparatida se une más selectivamente a la conformación RG de PTH1R que teriparatida, lo que implica una respuesta de señalización celular más transitoria, traducida en una acción anabólica neta más pronunciada. El *ACTIVE trial* y su extensión son los estudios más relevantes de abaloparatida, complementados con un estudio con datos de vida real. Todos ellos, en conjunto, muestran una eficacia de abaloparatida similar a teriparatida en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales frente a placebo, con un mayor aumento de DMO en cuello de fémur y cadera total, a expensas de hueso cortical. A partir de los datos disponibles, el perfil de la paciente susceptible de tratamiento con abaloparatida, sería aquella mujer posmenopáusica con muy alto riesgo de fractura, especialmente de fractura vertebral. Posiblemente abaloparatida reduzca de forma más rápida el riesgo de fractura mayor osteoporótica que teriparatida y quizá, debido a su efecto sobre hueso cortical, muestre eficacia en la reducción de la fractura de cadera, pero estos atributos requieren un análisis más detallado.

Conflicto de intereses: Núria Guañabens ha recibido honorarios por conferencias, asesorías y bolsas de viaje de Amgen, Eli Lilly, Gedeon-Richter, Theramex y UCB.

Núria Guañabens

Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00030

BIBLIOGRAFÍA

1. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology* 2016;157(1):141-9. DOI: 10.1210/en.2015-1726
2. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. *Bone* 2020;139:115516. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115516
3. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316(7):722-33. DOI: 10.1001/jama.2016.11136
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904
5. Minne H, Audran M, Simões ME, Obermayer-Pietsch B, Sigurdsson G, Marín F, et al.; EUROFORS Study Group. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3117-28. DOI: 10.1185/03007990802466595
6. Obermayer-Pietsch BM, Marín F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al.; EUROFORS Investigators. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23(10):1591-600. DOI: 10.1359/jbmr.080506
7. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, Farrerons J, Marín F, Barker C, et al.; EUROFORS High Resolution Computed Tomography Substudy Group. Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res* 2007;22(9):1426-33. DOI: 10.1359/jbmr.070603
8. Díez-Pérez A, Marín F, Eriksen EF, Kendler DL, Kregge JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019;120:1-8. DOI: 10.1016/j.bone.2018.09.020
9. Cosman F, Cooper C, Wang Y, Mitlak B, Varughese S, Williams SA. Comparative effectiveness and cardiovascular safety of abaloparatide and teriparatide in postmenopausal women new to anabolic therapy: A US administrative claims database study. *Osteoporos Int* 2022;33(8):1703-14. DOI: 10.1007/s00198-022-06413-y
10. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1623-1630. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):e1494. DOI: 10.1210/jc.2019-00192
11. Winzenrieth R, Ominsky MS, Wang Y, Humbert L, Weiss RJ. Differential effects of abaloparatide and teriparatide on hip cortical volumetric BMD by DXA-based 3D modeling. *Osteoporos Int* 2021;32(3):575-583. DOI: 10.1007/s00198-020-05806-1
12. Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, et al. ACTIVEExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(8):2949-57. DOI: 10.1210/jc.2018-00163
13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American association of clinical endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl 1):1-46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
14. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):dgaa048. DOI: 10.1210/clinem/dgaa048
15. González Macías J, Olmos Martínez JM. Romosozumab: confusión respecto a sus indicaciones. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2023;15(2):81-7. DOI: 10.20960/revosteoporosmetabminer.00011
16. Riancho JA, Peris P, González-Macías G, Pérez-Castrillón JL; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14:13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100003
17. Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGÖ). *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20352. DOI: DOI: 10.4414/smw.2020.20352
18. Cosman F, Dempster DW. Anabolic Agents for Postmenopausal Osteoporosis: How Do You Choose? *Curr Osteoporos Rep* 2021;19(2):189-205. DOI: 10.1007/s11914-021-00663-1

Original

Impacto de las fracturas por fragilidad en mujeres españolas con osteoporosis posmenopáusica

Íñigo Etxebarria¹, José Ramón Caeiro², Francisco Jesús Olmo Montes³, María Jesús Moro-Álvarez⁴, Pilar Peris⁵, Teresa Pareja⁶, José Manuel Cancio⁷, Antonio Naranjo⁸, Verónica Pérez del Río⁹, Esteban Jódar¹⁰, Manuel García Goñi¹¹, Josep Vergés¹², Stefano Maratia¹³, Ignasi Campos Tapias¹⁴, Laura Benedito-Palos¹⁵, Susana Aceituno¹⁵

¹Servicio de Traumatología. Hospital Alto Deba. Gipuzkoa. ²Servicio de Traumatología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla. ⁴Sección de Medicina Interna. Hospital Central Universitario Cruz Roja "San José y Santa Adela". Madrid. ⁵Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ⁶Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. ⁷Servicio de Geriátrica. Badalona Serveis Assistencials. Badalona, Barcelona. ⁸Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Gran Canaria. ⁹Servicio de Traumatología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ¹⁰Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Quirón de Madrid. Madrid. ¹¹Departamento de Economía Aplicada, Estructura e Historia. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ¹²Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis (AECOSAR). ¹³UCB Pharma S.A. Madrid. ¹⁴Amgen S.A. Barcelona. ¹⁵Outcomes'10, S.L.U. Castellón de la Plana

Resumen

Objetivo: dada la repercusión que tienen las fracturas por fragilidad y sus secuelas en la vida de las mujeres con osteoporosis posmenopáusica (OPM), el objetivo de este estudio es describir y analizar su impacto en esta población.

Material y métodos: se realizó una encuesta a mujeres posmenopáusicas con fractura por fragilidad en un diseño observacional transversal. Se recogieron variables sociodemográficas, impacto de la fractura (necesidad de cuidados, productividad laboral), calidad de vida relacionada con la salud (CVRS, mediante cuestionario QUALEFFO-31) y disposición a pagar (DAP) por recuperarla.

Resultados: participaron 120 mujeres, promedio de edad 62 ± 7 años. Las fracturas más frecuentes fueron las de radio distal (29,9 %) y las vertebrales (21,3 %). Un 53,3 % necesitó cuidados durante su recuperación (76,5 % informales; 24,9 % formales) y un 4,2 % tuvo que ingresar en un centro/residencia sociosanitaria. De aquellas que trabajaban cuando se produjo la fractura (62,5 %), el 56 % vio su vida laboral afectada (69,3 % incapacidad temporal; 17,3 % incapacidad permanente; 10,7 % reducción de jornada; 10,7 % abandono laboral; 5,3 % permiso/excedencia; 3,6 % prejubilación). El impacto de la fractura se debió principalmente al dolor (71,7 %), dificultad para realizar actividades cotidianas (48,3 %), problemas de movilidad (46,7 %) y estado emocional (41,7 %). La mayor DAP se ofreció por recuperar la capacidad para realizar actividades cotidianas y el estado emocional. La puntuación total QUALEFFO-31 (0-100) fue $49,9 \pm 10,8$ (función mental: $68,3 \pm 7,3$; dolor: $56 \pm 22,6$; función física: $39,3 \pm 15,5$).

Conclusiones: las fracturas por fragilidad tienen un alto impacto en la calidad de vida de las mujeres con OPM. Resulta fundamental poner en valor aquellos aspectos que más les preocupan para optimizar su abordaje.

Palabras clave:

Fractura por fragilidad.
Osteoporosis posmenopáusica.
Calidad de vida.
Carga de la enfermedad.
Disposición a pagar. Costes intangibles.

Recibido: 01/06/2023 • Aceptado: 26/09/2023

Fuente de financiación: Este estudio ha sido financiado por UCB Pharma S.A. y Amgen S.A.

Etxebarria I, Caeiro JR, Olmo Montes FJ, Moro-Álvarez MJ, Peris P, Pareja T, Cancio JM, Naranjo A, Pérez del Río V, Jódar E, García Goñi M, Vergés J, Maratia S, Campos Tapias I, Benedito-Palos L, Aceituno S. Impacto de las fracturas por fragilidad en mujeres españolas con osteoporosis posmenopáusica. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(4):135-143

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00018

Correspondencia:

María Jesús Moro. Sección de Medicina Interna.
Hospital Central Universitario Cruz Roja "San José y Santa Adela". Avda. de Reina Victoria, 22-24. 28003 Madrid
e-mail: mariajesus.moro@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

En 2017 se produjeron en España 327.600 fracturas por fragilidad, 260.000 en el caso de las mujeres (1). Las fracturas por fragilidad son aquellas producidas por un bajo impacto, como una caída desde una altura correspondiente a la bipedestación, y son la principal consecuencia de la osteoporosis, una enfermedad que afecta al 22,5 % de las españolas mayores de 50 años (2), porcentaje que alcanza el 40 % entre los 70-80 años de edad (3).

El riesgo de que ocurra una fractura de este tipo una vez alcanzada la menopausia oscila entre un 39 % y un 53 % (4). Las fracturas por fragilidad ocasionan un elevado consumo de recursos sanitarios, pues en algunos casos requieren hospitalización y sus complicaciones pueden aumentar el riesgo de mortalidad (5-7). En este sentido, según algunas estimaciones, suponen la cuarta enfermedad crónica de mayor impacto (años de vida ajustados por discapacidad), tras la cardiopatía isquémica, la demencia y el cáncer de pulmón, y se sitúa por delante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el ictus y la artritis reumatoide (1,8). Además, una fractura inicial incrementa hasta en 5 veces el riesgo de fracturas subsiguientes a corto plazo (1 año) (9) y puede desencadenar una espiral de dependencia sanitaria, un incremento del gasto para los sistemas de salud y la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (1). A pesar de ello, se estima que aproximadamente tres de cada cuatro pacientes no reciben tratamiento para prevenir nuevas fracturas por fragilidad (1,2).

El riesgo de sufrir una nueva fractura por fragilidad representa un importante estrés para las personas que lo padecen. Entre las principales preocupaciones se incluyen el miedo a caerse y fracturarse, la incapacidad de realizar adecuadamente las tareas domésticas, de asearse sin ayuda o la incertidumbre respecto al futuro (10-12). La falta de la independencia a largo plazo es otro de los aspectos más preocupantes, especialmente en el caso de las fracturas de cadera que se producen en edades avanzadas (13,14).

El presente estudio está basado en una encuesta dirigida a mujeres españolas con osteoporosis posmenopáusicas (OPM) que han experimentado una fractura por fragilidad, y su objetivo es ofrecer información sobre su impacto en la vida cotidiana. Específicamente pretendemos describir: a) aspectos sociodemográficos y clínicos de las mujeres con OPM y fractura; b) la dependencia y el tiempo dedicado a los cuidados; c) el impacto laboral; d) el efecto de las fracturas en diferentes ámbitos de la vida; e) la disposición a pagar por recuperar la situación previa a la fractura; y f) la CVRS.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES

Estudio observacional transversal basado en un cuestionario online dirigido a mujeres adultas con OPM que

hubieran sufrido al menos una fractura relacionada con la OP (espontánea o tras caída) y residentes en España (criterios de inclusión). Las candidatas fueron invitadas a participar mediante correo electrónico (a través de GfK, *Growth from Knowledge*), en una encuesta online diseñada a tal fin por el equipo investigador. Los participantes aceptaron colaborar voluntariamente sin recibir por ello compensación económica por parte del promotor del estudio ni del equipo investigador.

A partir del número de mujeres mayores de 50 años en España ($n = 10.184.457$) (15), la prevalencia de la osteoporosis en este grupo (2) y el riesgo de fractura (3), la población del estudio se estimó en 1.221.340. Considerando que la mayor parte de las respuestas de la encuesta se mediría como una proporción, para el cálculo del tamaño muestral se aplicó la fórmula de estimación de proporciones asumiendo la máxima indeterminación (16), con un intervalo de confianza del 95 % y un error de precisión del 9 %. Como resultado, se obtuvo un tamaño muestral de 120 participantes. La encuesta se cerró cuando se alcanzó el tamaño muestral estimado.

CUESTIONARIO

El cuestionario se desarrolló específicamente para el estudio. Un comité científico, formado por 10 profesionales sanitarios, un especialista en economía de la salud, un representante de la Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis (AECOSAR) y una paciente experta, revisaron el cuestionario con el objetivo de determinar la idoneidad de las cuestiones planteadas y su comprensibilidad. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid).

El cuestionario incluía 33 preguntas distribuidas en 6 apartados (material suplementario): a) variables sociodemográficas (edad; comunidad autónoma de residencia; situación familiar/convivencia; pertenencia a alguna asociación de pacientes vinculada con la OP); b) datos clínicos (edad de menopausia; localización, número y año en el que se produjeron las fracturas por fragilidad; fractura de más afectación; comorbilidades); c) datos relacionados con los cuidadores (tras la fractura: necesidad de ingreso en centros de recuperación y tiempo; necesidad de cuidador; horas/semana de dedicación del cuidador); d) datos relacionados con la productividad laboral (situación laboral actual; situación laboral previa a la fractura; impacto de la fractura en la actividad laboral); e) impacto de la fractura en la vida diaria (en comparación a la situación previa a la fractura: afectación de las actividades cotidianas, la movilidad, el dolor, las actividades de ocio, las relaciones familiares, la vida íntima y el bienestar psicológico/emocional); y f) datos relativos a la disposición a pagar (disposición a pagar de las participantes por recuperar la situación previa a la fractura de cada uno de

los ámbitos afectados. Rangos de respuesta: < 500 €, 501-1000 €, 1001-1500 €, 1501-2000 €, 2001-2500 €, 2501-3000 €, > 3000 €. Al final del cuestionario se incluía también el cuestionario específico QUALEFFO-31 (17), validado en castellano (18), para evaluar la calidad de vida en mujeres con osteoporosis. Este cuestionario se divide en tres dominios: dolor, función física y función mental, pudiéndose alcanzar un total de 100 puntos en cada dominio y globalmente, donde las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico STATA v.14. Para el análisis descriptivo de la muestra, se calcularon las frecuencias relativas y absolutas en el caso de las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se calcularon estadísticos de centralidad y dispersión (media, desviación estándar [DE], mínimo, máximo y cuartiles). Para estimar la media de disposición a pagar por mejorar diferentes ámbitos de la calidad de vida, se tuvieron en cuenta únicamente las respuestas de las pacientes que tenían afectación en cada ámbito. Para ello, las respuestas correspondientes a rangos monetarios se reemplazaron por el punto medio del intervalo y se realizó una corrección del 50 % (mejora por otros motivos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

El número de participantes fue de 120, todas ellas mujeres con OPM con una o más fracturas por fragilidad previas. La edad media de las pacientes fue de 62 años (DE: 7,1; rango: 49-84). Se obtuvo representación de 16 comunidades autónomas: Comunidad Valenciana (24,2 %), Islas Canarias (16,6 %), Extremadura (11,6 %), Andalucía (10,8 %), Aragón (5,8 %), Islas Baleares (5 %), Asturias (4,2 %), Madrid (4,2 %), Murcia (2,5 %), País Vasco (2,5 %), La Rioja (2,5 %), Navarra (2,5 %), Castilla-La Mancha (2,5 %), Galicia (1,6 %), Cataluña (1,6 %), Castilla y León (1,6 %). El 74 % de las participantes ($n = 89$) vivían acompañadas por otra persona y el 26 % restante ($n = 31$) solas. La mayoría de las participantes (97,5 %; $n = 117$) no pertenecía a ninguna asociación de pacientes relacionada con la OP.

DATOS CLÍNICOS

La edad media de menopausia fue de 49 años (DE: 5,2; rango: 34-65). La media de fracturas por fragilidad sufridas por las participantes fue de 1,6 (DE: 1,2; rango: 1-8) con un 36,7 % presentando 2 o más fracturas. En-

tre los diferentes tipos de fractura recogidos en la encuesta, las más frecuentes fueron las de extremidad distal de radio (29,9 %), seguidas de las fracturas vertebrales (21,3 %), las fracturas de extremidad proximal de húmero (7,6 %) y de cadera (6,1 %) (Fig. 1). De acuerdo con ello, el tipo de fractura que más había afectado al día a día de las participantes fue la fractura de extremidad distal de radio (32 %), seguida de la vertebral (18 %), la de extremidad proximal de húmero (11 %) y la de cadera (7 %). El tiempo medio desde la primera fractura fue de 7,5 años (DE: 5,8), y desde la última, de 5,5 años (DE: 3,1).

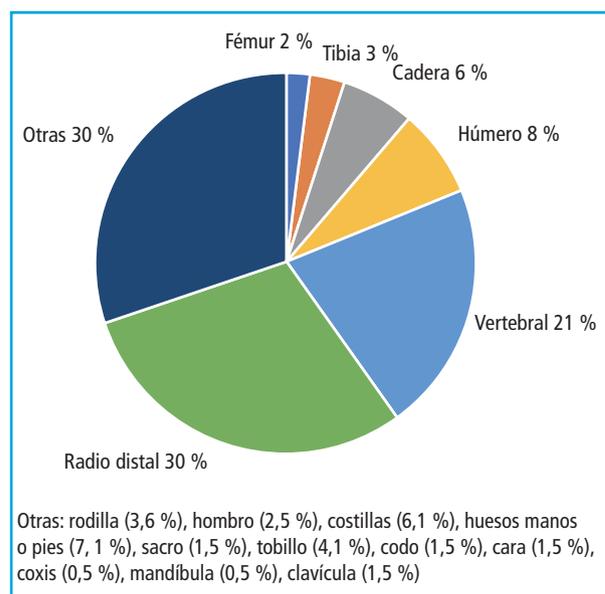


Figura 1. Distribución de las participantes de tipo de fractura.

Además de la osteoporosis, las patologías más frecuentes entre las participantes fueron los problemas de visión (20,8 %) y los trastornos de la glándula tiroides (20,8 %), seguidos de la menopausia precoz, periodos de amenorrea y ovariectomía (16,7 %), la artritis reumatoide (15,8 %), la artrosis (14,1 %), la EPOC (10,8 %) y el cáncer de mama (10 %). En un 6,7 % de los casos se encontraban la diabetes, la enfermedad cardiopulmonar y los trastornos del equilibrio. Entre los diagnósticos menos frecuentes, la enfermedad renal crónica (3,3 %), la neuropatía periférica (1,7 %) y, con un solo caso (0,8 %), la celiaquía, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad inflamatoria intestinal. Un 22,5 % de las pacientes no refirieron haber sido diagnosticadas de otras enfermedades.

IMPACTO DE LA FRACTURA EN LA VIDA DIARIA

En general, el dolor fue el síntoma más frecuente (71,7 %) tras las fracturas, seguido, en casi la mitad de

los casos, de la dificultad para realizar actividades cotidianas (vestirse, ducharse, limpiar, hacer la compra, etc.) y los problemas de movilidad (andar o moverse dentro o fuera de su vivienda, levantarse, agacharse o arrodillarse, utilizar transporte público, etc.), en comparación con su situación anterior a la fractura (Fig. 2A). La misma tendencia se observó teniendo en cuenta únicamente a las mujeres que habían sufrido fracturas vertebrales (segunda fractura más frecuente), aunque, en este caso, el dolor afectó a más del 90 %. En el caso de las fracturas de radio distal (fractura más frecuente), el dolor y la dificultad para realizar las actividades cotidianas fueron también los síntomas más frecuentes (55,2 % y 31,5 %), seguidos, en este caso, por el impacto en el ocio (28,9 %).

El 41,61 % ($n = 50$) de las pacientes indicaron impacto de las fracturas en su vida emocional. En el caso de las mujeres que indicaron que las fracturas de radio distal

y las vertebrales habían sido las que más habían afectado a su día a día, el porcentaje con afectación emocional fue del 18,4 % ($n = 7$) y 40,9 % ($n = 9$), respectivamente. En general, la mayoría habían experimentado una pérdida de la calidad del sueño y ansiedad. La depresión, el mal humor, el estrés y la baja autoestima fueron otros de los síntomas que padecieron (Fig. 2B).

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA

La puntuación total promedio del QUALEFFO-31 fue de 49,9 (DE: 10,8; rango 33,5-83,2). La figura 3 muestra el promedio de la puntuación global y la específica para los dominios del cuestionario para todas las participantes y aquellas con las fracturas más frecuentes (radio distal y vertebral). En general, se observó una

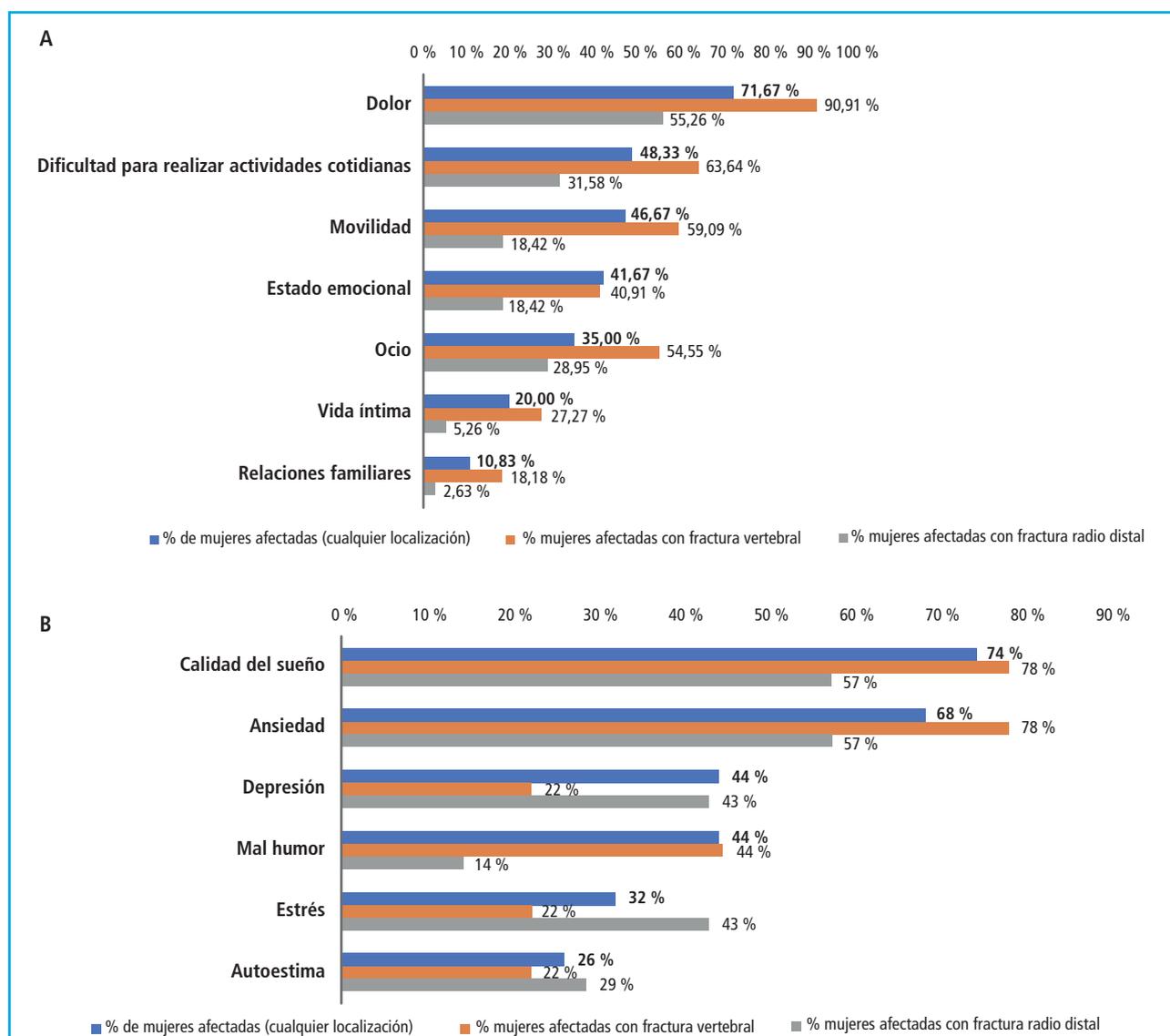


Figura 2. Impacto de la fractura en diferentes ámbitos de la vida (A) y tipo de impacto emocional (B).

peor calidad de vida en la función mental (media: 68,3; DE: 7,3; rango: 51,1-84,4), seguida del dolor (media: 56; DE: 22,6; rango: 20-100) y de la función física (media: 39,9; DE: 15,5; rango: 18,9-94,4). La misma tendencia se observó en aquellas mujeres que indicaron que las fracturas de radio distal y las fracturas vertebrales eran las que más habían afectado a su día a día.

DATOS RELACIONADOS CON LOS CUIDADORES

En el momento de la encuesta, la mayoría de las participantes (79,1 %) no disponía de cuidador, siendo el 4,2 % responsables a su vez del cuidado de otro enfermo. El 15,8 % recibía cuidados de un familiar y, solo en un caso (0,8 %), de un profesional.

Tras sufrir una fractura por fragilidad, 64 (53,3 %) de las encuestadas necesitaron cuidados profesionales o de familiares durante su recuperación. De ellas, 9 (14,0 %) pacientes tuvieron que pagar al cuidador (ellas o sus familias), 7 (10,9 %) tuvieron un cuidador a domicilio proporcionado por el sistema sanitario y 49 (76,5 %) recibieron cuidados no profesionales. Por otra parte, 5 (4,1 %) participantes tuvieron que ingresar en un centro o residencia para su recuperación, con una estancia media de 2,8 meses (DE: 4).

La duración media de los cuidados proporcionados por los cuidadores fue de 8,8 meses (DE: 17,7) para la ayuda privada, de 19 meses (DE: 28,1) para la atención sa-

nitaria y 7,2 meses (DE: 13,4) para la ayuda no profesional, con una media semanal de 30,4 (DE: 52,8), 5,8 (DE: 6,9) y 21,3 (DE: 28,4) horas, respectivamente.

DATOS RELACIONADOS CON LA PRODUCTIVIDAD LABORAL

El 62,5 % (n = 75) de las participantes eran trabajadoras en activo cuando se produjo la fractura. El 74,6 % (n = 56) de las trabajadoras afirmó que la fractura había afectado en su vida laboral. De ellas, el 69,6 % había solicitado la incapacidad temporal (120 días de media; DE: 117,6); un 17,8 % tuvo que solicitar la incapacidad permanente después de una media de 23,1 meses (DE: 28,4) desde la fractura; un 10,7 % redujo su jornada (4,4 horas diarias; DE: 2,3 o 336 días de media; DE: 163,4); un 10,7 % tuvo que dejar de trabajar o perdió su empleo; un 5,3 % tuvo que pedir días de permiso o excedencias (61,6 días de media; DE: 57,5); y un 3,6 % tuvo que prejubilarse tras una media de 13,5 meses desde la fractura (DE: 14,8).

DATOS RELATIVOS CON LA DISPOSICIÓN A PAGAR

Cuando se preguntó a las participantes cuánto estarían dispuestas a pagar por recuperar el estado anterior a la fractura en diferentes ámbitos de la vida dia-

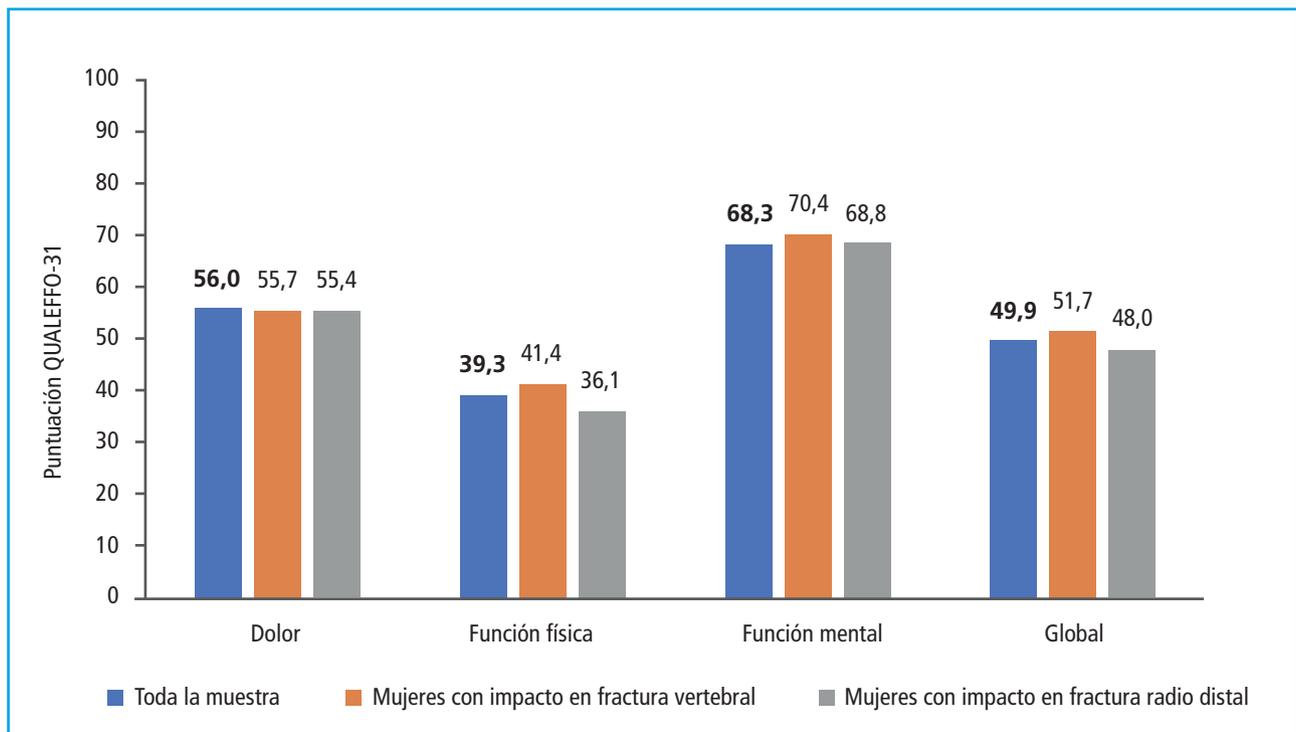


Figura 3. Calidad de vida comunicada por las pacientes según el cuestionario QUALEFFO-31 (puntuación promedio).

ria, entre unos rangos establecidos la mayor disposición a pagar se dio en la capacidad para realizar actividades cotidianas y en el estado emocional, mientras que la menor se dio en la situación laboral y las relaciones familiares (Tabla I).

DISCUSIÓN

El presente estudio observacional proporciona información de gran interés para conocer el impacto de las fracturas por fragilidad en la calidad de vida de las mujeres con OPM. Además, aporta datos novedosos para poder evaluar la carga y los costes intangibles de la enfermedad.

Los resultados de la encuesta revelan una participación de mujeres relativamente jóvenes (62 años de media), en comparación con la población que suele observarse en práctica clínica, donde la media de edad de las mujeres con OPM que han sufrido fracturas se sitúa más cerca de los 75 años (19,20). A pesar de ello, estas mujeres habían sufrido ya una media de 1,6 fracturas por fragilidad. La media de edad concuerda, además, con la obtenida en estudios previos (63-65 años) basados en encuestas dirigidas a mujeres con las mismas características para evaluar la CVRS (21,22). La edad de las participantes puede explicar el porcentaje y localización de las fracturas reportadas, siendo las de muñeca las más frecuentes y estando las de cadera poco representadas (1), sin duda debido a que la incidencia de las fracturas de cadera aumenta exponencialmente con la edad, oscilando entre el 7 % en mujeres de 55-59 años hasta un 34 % en las de más de 85 años (23).

Las fracturas por fragilidad no solo impactaron en el plano físico, sino también en el emocional. El dolor y el estado psicológico son dos dimensiones de la CVRS con gran afectación, según los resultados, que invitan a reflexionar sobre el abordaje adecuado de la enferme-

dad. Estudios previos señalan al dolor como uno de los dominios más alterados en mujeres con OPM que han sufrido fracturas (21,24). Además, las fracturas vertebrales pueden provocar dolor a largo plazo, y algunas mujeres lo siguen sufriendo varios años después de la fractura (25). Los resultados del cuestionario QUALEFFO-31 muestran una mayor dispersión en este ámbito, donde algunas mujeres llegan a tener la máxima puntuación posible (100 puntos; peor calidad de vida). Este cuestionario fue empleado previamente en un estudio con mujeres españolas con OPM (media de edad: 59 años) donde no se consideraron las fracturas por fragilidad (18). Por a ello, posiblemente, la puntuación en todos los ámbitos fue menor a la obtenida en el presente estudio y el dolor fue la dimensión menos afectada (función física: 21,6; mental: 19,8 y dolor: 10,8) (18). El impacto del dolor y la afectación física es evidente en mujeres que han experimentado fracturas por fragilidad. A pesar de ello, la función mental fue el dominio donde se observó una peor calidad de vida. De acuerdo con estudios previos llevados a cabo con mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (26), la ansiedad aparece como uno de los principales signos de afectación emocional. El miedo a presentar una nueva fractura ósea es una de las principales preocupaciones de las mujeres que han sufrido una fractura previa por fragilidad (27). En este sentido, juega un papel clave la prevención secundaria donde existe un amplio margen de mejora, ya que la gran mayoría de los individuos que presentan fracturas por fragilidad no reciben ni evaluación ni tratamiento para reducir el riesgo de una segunda fractura (28,29). En lo que refiere al tratamiento, se ha estimado que solo el 28 % de las mujeres españolas recibe tratamiento para prevenir fracturas en el año posterior a la fractura inicial (2), y el cumplimiento del tratamiento no alcanza el 35 % (30).

La dependencia de las personas que sufren una fractura por fragilidad puede variar en función de la edad y del tipo de fractura, sobre todo si tenemos en cuenta que las

Tabla I. Estimación de la disposición a pagar en cada ámbito de la calidad de vida relacionada con la salud considerado

| Ámbito | % de afectación | DAP media |
|--|-----------------|------------|
| Situación laboral | 47 % | 379,46 € |
| Capacidad para realizar actividades cotidianas | 48 % | 625,00 € |
| Mismo grado de movilidad | 47 % | 598,21 € |
| Mismo grado de dolor | 72 % | 587,21 € |
| Actividades de ocio | 35 % | 446,43 € |
| Relaciones familiares | 11 % | 432,69 € |
| Vida íntima | 20 % | 468,75 € |
| Estado emocional | 42 % | 605,00 € |
| Coste total de la DAP* | -- | 1.728,13 € |

*Coste ponderado respecto a la proporción de pacientes que muestran afectación en cada ámbito.

de radio distal se suelen producir hacia los 60 años, las vertebrales hacia los 70 y las de cadera hacia los 80, requiriendo estas últimas de ingreso hospitalario y, en general, de más cuidados (2). Es importante mencionar que, debido a la edad de media de las participantes de este estudio (62 años), la fractura de cadera estuvo poco representada y, posiblemente relacionado con ello, en el momento de la encuesta (5,5 años de media después de la última fractura), la mayoría de las participantes no precisaba cuidador. Sin embargo, más de la mitad afirmaron haber necesitado cuidados durante la recuperación de la fractura, a pesar de tratarse de mujeres relativamente jóvenes. Este hecho pone de manifiesto que cualquier localización de las fracturas puede producir una gran dependencia por limitación en las actividades de la vida diaria. Además, la mayoría de los cuidados los recibieron por parte de un cuidador no remunerado. Los cuidados informales que requieren las mujeres con OPM tras una fractura por fragilidad son una de las cargas silenciosas de la enfermedad que repercute en la sociedad (1) y que también se pone de manifiesto en nuestro trabajo.

La pérdida de productividad laboral es otra carga social de las fracturas por fragilidad que también se exploró en la encuesta. A pesar de que estas fracturas afectan fundamentalmente a personas de edad avanzada, alrededor del 20 % se producen en la edad previa a la jubilación (31). En nuestro estudio, más de la mitad de las participantes había sufrido una fractura por fragilidad siendo trabajadoras en activo y los datos que proporcionaron tienen especial interés para estimar los costes indirectos de la enfermedad.

Cabe resaltar la importancia que otorgan las participantes a la funcionalidad, a pesar de haber sufrido, mayoritariamente, fracturas con una menor discapacidad asociada que las de cadera (2). En un escenario hipotético en el que las afectadas pudieran pagar por recuperar su situación anterior a la fractura, el precio más alto lo pagarían por recuperar la capacidad para realizar las actividades cotidianas. De nuevo, el dolor y el estado emocional fueron otros de los aspectos a los que las pacientes le asignaron mayor valor. Estos resultados son fundamentalmente relevantes para entender qué aspectos de la vida de las mujeres que sufren fracturas por fragilidad son más importantes para ellas. Puesto que las participantes tenían unos rangos de respuesta cerradas, el valor económico en sí debe valorarse con cautela, pero puede ayudar a estimar el coste intangible de la enfermedad de manera conservadora. La DAP por recuperar diferentes ámbitos de la vida diaria dependerá de la patología considerada, sus consecuencias y las características de los afectados. Así pues, en un estudio previo para pacientes con psoriasis donde se utilizaron los mismos rangos de respuesta, el mayor valor lo otorgaron para recuperar el ámbito laboral (843 €) y familiar (843 €), mientras que la DAP para realizar las actividades cotidianas fue de las más bajas (535 €) (30).

La encuesta presenta una serie de limitaciones inherentes a su diseño y a la población de estudio. El uso de preguntas ad-hoc en el cuestionario puede represen-

tar una restricción. Respecto a la población de estudio, cabe señalar que las pacientes pertenecían a un panel de participantes de una empresa especializada en la realización de estudios de opinión y de mercado a través de medios digitales. Debido a ello, características como la media de edad y, por consiguiente, el tipo de fractura, podrían no ser representativas de la población general con OPM, tal y como se ha señalado previamente. Posiblemente, se haya subestimado el impacto de las fracturas (mayor si se hubieran recogido más fracturas de cadera) y sobrestimado el impacto laboral (menor si las fracturas se producen tras la jubilación). La elevada comorbilidad de las participantes también podría deberse, en parte, a las características del panel (mujeres con motivación a responder preguntas sobre su estado de salud). Por otro lado, comunidades autónomas de población elevada, como Cataluña, Andalucía y Madrid, estuvieron poco representadas. Otra limitación relacionada con el tipo de estudio es el hecho de que los datos no estén refrendados por un médico o la historia clínica y, por ello, podría haberse sobrestimado el número de algunas fracturas por fragilidad, como las metatarsianas, que podrían haberse producido por causas ajenas a la OPM, además de las fracturas recogidas bajo la denominación de "otras" (de donde se desconoce, además, la localización exacta de aquellas recogidas como fémur). Además, no se preguntó si las fracturas vertebrales eran clínicas o solo morfométricas, aunque se asume que fueron clínicas por el elevado porcentaje de afectadas que manifestó haber sufrido dolor. Por último, los años transcurridos desde que se produjo la última fractura (media: 5,5 años) podrían haber afectado al recuerdo subjetivo de la paciente sobre el impacto más inmediato de la fractura. A pesar de las limitaciones, todas las preguntas del cuestionario estuvieron referidas a la osteoporosis y sus consecuencias (incluyendo cuestionario de CVRS específico) y los datos proporcionados son de gran utilidad para comprender los ámbitos de la vida diaria más afectados tras sufrir una fractura por fragilidad.

El presente trabajo pone de manifiesto el considerable impacto que tienen las fracturas por fragilidad en la vida de las mujeres con OPM, donde el dolor, la capacidad para realizar las actividades cotidianas, la independencia y el estado emocional se ven principalmente afectados. Poner en valor aquellos aspectos que más preocupan a las pacientes es fundamental para prevenir y optimizar el abordaje de las fracturas por fragilidad. Debido a su repercusión en la CVRS, es importante dedicar los esfuerzos a optimizar el abordaje de la OPM, la prevención secundaria y reducir con ello el riesgo de sufrir nuevas fracturas y evitar sus consecuencias.

CONFLICTOS DE INTERESES

IE ha recibido honorarios por ponencias y consultoría de UCB, Amgen, Lilly, Theramex, Grunenthal e Italfármaco.

JRC ha recibido honorarios como consultor y/o ponente por parte de Amgen, Gebro, Gedeon-Richter, Grünenthal, Lilly, MSD, UCB, Synthex (J&J), Stryker y The ramex. FJO y TP declaran no tener conflicto de intereses. MJM-A ha recibido honorarios por conferencias, bolsas de viaje y consejos consultivos de Stada, Amgen, UCB, Grünenthal, Gedeon Richter y Rubió. PP ha recibido honorarios como ponente de Amgen, UCB, Lilly y Kyowa Kirin Farmacéutica. AN ha recibido honorarios por ponencias de UCB, Amgen, Galapagos, Abbvie y Lilly; por asesoría de Abbvie y UCB; y por asistencia a congresos de UCB, Amgen, Pfizer y Abbvie. VPdR ha recibido honorarios de Amgen, UCB, Stada y Grünenthal. EJ ha recibido honorarios como consultor de Amgen, AsrtZeneca, FAES, Helios-Fresenius, Italfarmaco, Lilly, MSD, Mundipharma, Novo Nordisk, UCB y Viatrix; como investigador clínico de Amgen, Boehringer, AstraZeneca, FAES, Janssen, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Shire y UCB; y como ponente de Amgen, Asofarma, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, BMS, FAES, Lilly, MSD, Mundipharma, Novo Nordisk, Technofarma, UCB y Viatrix. MGG ha recibido honorarios por ponencias y como consultor de UCB, como consultor de Astellas, Vifor, Angelini, y Janssen, y a través de una beca a competitiva de MSD. JV declara que UCB y AMGEN colaboran en el soporte de programas educacionales de pacientes de AECOSAR, asociación de la que soy presidente. SM es empleado de UCB. ICT es empleado de Amgen. LB-P y SA son empleadas de Outcomes'10, una compañía de investigación independiente que ha recibido honorarios de UCB para la coordinación de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Huesos rotos, vidas rotas: guía para mejorar la atención a las fracturas por fragilidad en España. Available from: http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF_Report_SPAIN_DIGITAL_SP.pdf
- Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Archives of Osteoporosis* 2020;15:59. DOI: 10.1007/s11657-020-0706-y
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española [Med Clin(Barc).2001]-Medes. *Medicina Clínica* 2001;116(3):86-8. DOI: 10.1016/S0025-7753(01)71732-0
- Díaz Curiel M. Osteoporosis: concepto. Fisiopatología. Clínica. Epidemiología. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2018;10(Supl 1):52-4.
- Bouza C, López T, Palma M, Amate JM. Hospitalised osteoporotic vertebral fractures in Spain: Analysis of the national hospital discharge registry. *Osteoporosis International* 2007;18(5):649-57.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International* 2006;17(12):1726-33. DOI: 10.1007/s00198-006-0292-x
- Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la sem FYC. Osteoporosis. Manejo: prevención, diagnóstico y tratamiento (PDF) - semFYC 2014. Available from: <https://www.semfyec.es/formacion-y-recursos/osteoporosis-manejo-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-pdf/>
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8(1):136. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1
- van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):99-102. DOI: 10.1136/ard.2008.092775
- Lizán Tudela L, Badía Llach X. La evaluación de la calidad de vida en la osteoporosis. *Atención Primaria* 2003;31(2):126-33. DOI: 10.1016/S0212-6567(03)79150-1
- Kerr C, Bottomley C, Shingler S, Giangregorio L, de Freitas HM, Patel C, et al. The importance of physical function to people with osteoporosis. *Osteoporosis International* 2017;28(5):1597-607. DOI: 10.1007/s00198-017-3911-9
- Jakobsen PR, Hermann AP, Søndergaard J, Wiil UK, Dixon RF, Clemensen J. Left in limbo – Experiences and needs among postmenopausal women newly diagnosed with osteoporosis without preceding osteoporotic fractures: A qualitative study. *Post Reproductive Health* 2018;24(1):26-33. DOI: 10.1007/s00198-017-3911-9
- Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Löfman O, Wahlström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004;15(10):834-41. DOI: 10.1007/s00198-004-1622-5
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997;103(2a):12S-7S; discussion 7S-9S. DOI: 10.1016/S0002-9343(97)90022-X
- Instituto Nacional de E. Cifras de población a 1 de julio de 2019.
- Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin (Barc)* 1998;111(7):267-76.
- van Schoor NM, Knol DI, Fau - Glas CAW, Glas Ca Fau - Ostelo RWJG, Ostelo Rw Fau - Leplège A, Leplège A Fau - Cooper C, Cooper C Fau - Johnell O, et al. Development of the QUALEFFO-31, an osteoporosis-specific quality-of-life questionnaire. *Osteoporosis International* 2006;17(4):543-51. DOI: 10.1016/S0002-9343(97)90022-X
- González Matarín PJ, Martínez-Amat A, Lomas-Vega R, De Guevara NML, Díaz-Mohedo E, Martínez López E, et al. Validation of the quality of life questionnaire of the European foundation for osteoporosis-31 in Spanish postmenopausal women. *Menopause* 2014;21(5):469-76. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a6cc64
- Sosa Henríquez M, Canario GdTeO. Las mujeres osteoporóticas con fracturas muestran mayor cumplimiento terapéutico que las no fracturadas. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6(1):8-13. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a6cc64
- Aguilar del Rey FJ, Pérez-González O. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas en Andalucía en el período 2000-2010. *Medicina Clínica* 2018;150(8):297-302. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.070
- Ciubean AD, Ungur RA, Irsay L, Ciortea VM, Borda IM, Onac I, et al. Health-related quality of life in Romanian postmenopausal women with osteoporosis and fragility fractures. *Clin Interv Aging* 2018;13:2465-72. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.070

22. Palacios S, Neyro JL, Fernández de Cabo S, Chaves J, Rejas J. Impact of osteoporosis and bone fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2014;17(1):60-70. DOI: 10.3109/13697137.2013.808182
23. Pfeilschifter J, Cooper C, Watts NB, Flahive J, Saag KG, Adachi JD, et al. Regional and age-related variations in the proportions of hip fractures and major fractures among postmenopausal women: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Osteoporos Int* 2012;23(8):2179-88. DOI: 10.1007/s00198-011-1840-6
24. Bączyk G, Samborski W, Jaracz K. Evaluation of the quality of life of postmenopausal osteoporotic and osteopenic women with or without fractures. *Arch Med Sci* 2016;12(4):819-27. DOI: 10.5114/aoms.2015.55012
25. Hasserijs R, Karlsson MK, Jónsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly - A 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int* 2005;76(4):235-42. DOI: 10.1007/s00223-004-2222-2
26. Shorey S, Chan V. Women Living With Osteoporosis: A Meta-Synthesis. *Gerontologist* 2021;61(3):e39-e47. DOI: 10.1093/geront/gnz173
27. Olsen CF, Bergland A. The effect of exercise and education on fear of falling in elderly women with osteoporosis and a history of vertebral fracture: results of a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2014;25(8):2017-25. DOI: 10.1007/s00198-014-2724-3
28. Dreinhöfer KE, Mitchell PJ, Bégué T, Cooper C, Costa ML, Falaschi P, et al. A global call to action to improve the care of people with fragility fractures. *Injury* 2018;49(8):1393-7. DOI: 10.1016/j.injury.2018.06.032
29. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013;24(8):2135-52. DOI: 10.1007/s00198-013-2348-z
30. Wu CH, Tu ST, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. *Bone* 2018;111:92-100. DOI: 10.1016/j.bone.2018.03.018
31. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11(8):669-74. DOI: 10.1007/s001980070064

Revisión

Función de las hormonas sexuales en la homeostasis del hueso y su papel en el desarrollo de la osteoporosis masculina: una revisión narrativa

Perla Marisol Cantellano-Sánchez¹, Alejandra Isabel Ortega-Meléndez², Rafael Velázquez-Cruz³, Rogelio Frank Jiménez-Ortega¹

¹Departamento de Ciencias de la Acupuntura. Universidad Estatal del Valle de Ecatepec. México. ²Unidad de Ciencias de la Salud. Universidad ETAC Campus Coacalco. México. ³Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo. Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). México

Resumen

El hueso es un tejido dinámico, que se encuentra en constante adaptación durante la vida de los vertebrados con el fin de alcanzar tamaño, forma, preservar la integridad estructural del esqueleto y regular la homeostasis mineral. Su desarrollo durante la infancia es determinante para alcanzar la estatura, así como la resistencia a fracturas en edad avanzada. Las hormonas sexuales juegan un papel importante en el remodelado óseo, tanto en hombres como en mujeres y las alteraciones en los perfiles hormonales pueden conducir al desarrollo de enfermedades asociadas con el metabolismo del hueso. En mujeres, la deficiencia de estrógenos durante la menopausia es una de las principales causas de osteoporosis, mientras que en hombres los andrógenos pueden influir en la salud ósea al unirse directamente a los receptores de andrógenos o indirectamente a receptores de estrógenos.

En esta revisión se explora el papel y los efectos de las hormonas sexuales sobre el metabolismo óseo, las vías de señalización implicadas y los efectos que pueden conducir al desarrollo de enfermedades como la osteoporosis.

Palabras clave:

Osteoporosis masculina.
Andrógenos.
Estrógenos.
Testosterona.

Recibido: 19/07/2023 • Aceptado: 03/11/2023

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

Agradecimientos: a la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, por las facilidades otorgadas en la elaboración de esta revisión.

Cantellano-Sánchez PM, Ortega-Meléndez AI, Velázquez-Cruz R, Jiménez-Ortega RF. Función de las hormonas sexuales en la homeostasis del hueso y su papel en el desarrollo de la osteoporosis masculina: una revisión narrativa. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(4):144-153

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00024

Correspondencia:

Rogelio Frank Jiménez-Ortega. Departamento de Ciencias de la Acupuntura. Universidad Estatal del Valle de Ecatepec. Av. Central s/n. Valle de Anáhuac, 55210. Ecatepec de Morelos, México
e-mail: rfrankjo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una de las enfermedades metabólicas más frecuentes en el mundo. Se caracteriza por la pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, predisponiendo a los pacientes a sufrir fracturas por fragilidad (1). Esta enfermedad es considerada como una condición subclínica hasta que se complica con una fractura, lo que supone una carga médica y personal, además de que también implica un alto costo socioeconómico y recursos necesarios para la atención de individuos que la padecen (2,3). La OP se considera como una enfermedad que afecta típicamente a mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, en los últimos años se ha observado que un tercio de fracturas de fémur ocurren en hombres y la incidencia de fracturas vertebrales puede superar más de la mitad de las descritas en mujeres (4,5). Actualmente se estima que 75 millones de personas en Europa, Estados Unidos y Japón son afectados por OP, siendo la causa de hasta 8,9 millones de fracturas por fragilidad ósea. En México, en 2010, de acuerdo con el censo de población y vivienda, se reportó que la población total fue 112 millones de habitantes de los cuales el 17 % correspondía a la población de adultos mayores de 50 años. Dentro de esta población el 17 % de las mujeres y el 9 % de los hombres mexicanos presentaron OP en columna lumbar, mientras que el 16 % de mujeres y el 6 % de hombres mexicanos presentaron OP en cadera, respectivamente (5,6). Actualmente, de acuerdo con datos del censo de población y vivienda 2020 la población mexicana se compone de 126 millones de habitantes que se encuentran enfrentando una transición epidemiológica con un incremento en la esperanza de vida, donde la población mayor de 50 años corresponde al 17,46 % y de esta población se estima que 10 millones de individuos viven con OP, lo que implica que una de cada tres mujeres por uno de cada cinco hombres presentará este padecimiento (7,8). De acuerdo con estas estadísticas, la OP en hombres se considera como una creciente preocupación de salud pública lo que ha promovido el desarrollo de guías clínicas para el cuidado de esta enfermedad que ahora abordan la evaluación y el tratamiento en pacientes masculinos. Sin embargo, a pesar del desarrollo de estas guías, la OP masculina sigue considerándose como una afección subdiagnosticada y subtratada (9). Aunque el cuadro clínico entre hombres y mujeres es similar, existen algunas características particulares en la OP masculina, por ejemplo: en la mayoría de los casos el tipo de OP es "secundaria", es decir que se origina por consecuencia de otras enfermedades, uso de fármacos o cambios en el estilo de vida, los criterios de densitometría para el diagnóstico no están bien validados, existe carencia de estudios que analicen el efecto de diferentes tratamientos en la prevención de los pacientes, no existen antecedentes de traumatismos o sobre el origen de las fracturas y, en el caso de los hombres, estos son menos propensos a caídas, además de que la esperanza de vida es más corta, lo que hace que las acciones terapéuticas empleadas en hombres sean dife-

rentes a las empleadas en mujeres (10). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión narrativa sobre el papel de las hormonas sexuales, su influencia sobre la densidad mineral ósea y su papel en el desarrollo de la OP masculina.

DESARROLLO DEL HUESO

El hueso es un tipo de tejido conectivo altamente especializado cuya función principal es proporcionar un soporte mecánico para actividad muscular y protección física de los tejidos y órganos internos, además de mantener la homeostasis y ser un depósito mineral a nivel sistémico (11). A lo largo del desarrollo existen diferencias importantes entre hombres y mujeres durante las primeras etapas de la vida, el desarrollo óseo está influenciado por diferentes factores como las hormonas sexuales, el nivel de actividad física y el tamaño corporal, y es en la adolescencia en la etapa que posiblemente tenga mayor influencia sobre la formación y desarrollo del sistema esquelético tanto en hombres como en mujeres. Durante la pubertad los hombres inician esta etapa de la vida más tarde que las mujeres y dura más tiempo, lo que podría causar diferencias en el desarrollo óseo entre ambos géneros. Un ejemplo de esto es que los hombres tienden a tener piernas más largas que las mujeres debido a que la fusión epifisiaria ocurre más tarde en hombres debido a que presentan un periodo de maduración ósea más largo (12). Por otro lado, las hormonas sexuales también ejercen un efecto sobre el crecimiento, la homeostasis del hueso y el final de la maduración ósea. En los hombres la testosterona juega un papel clave en el desarrollo de esqueletos más grandes, mientras que los estrógenos se han asociado con la reducción de la reabsorción del hueso, conservando así la masa ósea. Sin embargo, se ha reportado que la testosterona también tiene un efecto en la mejora de la formación ósea y se puede asociar con la reducción de la reabsorción del tejido óseo, pero esto puede deberse a la conversión de testosterona a estrógenos, lo que sugiere que los estrógenos podrían estar encargados de conservar la masa ósea y la testosterona de aumentar la masa ósea. Estas funciones de las hormonas sexuales en el desarrollo del hombre le confieren varias ventajas hasta llegar a la vida adulta ya que permiten proteger los huesos de fracturas por fragilidad con respecto a mujeres, pueden presentar un pico de masa ósea mucho más alto, un tamaño óseo más grande y una mayor fortaleza ósea (13).

ESTRÓGENOS EN EL DESARROLLO DEL HUESO

Los estrógenos son una familia de hormonas esteroideas que se componen por estradiol, estriol y estetrol.

El estradiol (E_2) es el estrógeno más frecuente y activo, se produce principalmente por los ovarios, aunque el tejido adiposo, los testículos, la corteza suprarrenal y el hígado también contribuyen a su producción. Los estrógenos se han asociado con el mantenimiento de la masa ósea y a través de observaciones clínicas; se ha establecido que la deficiencia de estrógenos sobre la masa ósea también es causa de OP en hombres, lo que sugiere su papel universal en el metabolismo del hueso (14). Los efectos de los estrógenos sobre la masa ósea se atribuyen principalmente a su acción de inhibir la reabsorción ósea que se lleva a cabo a través de los osteoclastos. Diversos estudios *in vitro* que utilizan líneas celulares de osteoblastos y células estromales, muestran que los estrógenos disminuyen la producción de citocinas osteoclastogénicas y aumentan la expresión de factores que inhiben la osteoclastogénesis (15,16). Por otro lado, el efecto que pueden tener los estrógenos sobre la formación ósea sigue siendo poco claro, ya que las células estromales y los osteoblastos expresan el receptor de estrógenos alfa ($RE\alpha$) y beta ($RE\beta$) los cuales pueden afectar a la diferenciación y a la formación ósea. Los osteoblastos se derivan de células *stem* mesenquimales (CSM) que también pueden dar origen a los adipocitos, por lo que es posible que exista un mecanismo de regulación que determine el linaje entre osteoblastos/adipocitos y sea un componente crítico en la vía reguladora de la osteoblastogénesis (17). Se ha observado que el aumento de la concentración de lípidos en medula ósea se asocia con la pérdida de masa ósea asociada con la edad, lo que implica una relación inversa entre la adipogénesis y la osteoblastogénesis (18). Además, se ha observado que la osteopenia inducida por ovariectomía está asociada con un aumento de la adipogénesis, por lo que en diferentes estudios *in vitro*, se ha planteado la hipótesis de que los estrógenos regulan negativamente la expresión de la lipoproteína lipasa (LPL), un marcador característico de la diferenciación de adipocitos, por lo que los estrógenos podrían regular la formación ósea a través de la inactivación de las células estromales de medula ósea de origen mesenquimal para inducir un cambio del linaje y dirigirlo hacia el osteoblasto (19). Por otro lado, se cree que la acción principal de los estrógenos es inhibir la reabsorción ósea derivada de la actividad de los osteoclastos. Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas cuya función principal es desintegrar la matriz mineral ósea en la fase de reabsorción del remodelado óseo (20). El reclutamiento de precursores de osteoclastos, la diferenciación y la actividad de reabsorción están controlados por factores locales, por ejemplo: la vitamina D, las prostaglandinas, el TGF- β , IL-1, IL-6 y el TNF- α que estimulan la diferenciación y actividad de los osteoclastos a través de mecanismos directos o indirectos, mientras que la calcitonina inhibe su actividad. El destino de los osteoclastos después de la reabsorción ósea es desconocido; se sabe que factores como la calcitonina inactivan los osteoclastos sin inducir la muerte celular, mientras que factores como los bifosfonatos y la vitamina K2 indu-

cen la muerte celular de los osteoclastos. Por otro lado, se cree que la actividad de los estrógenos sobre los osteoclastos está regulada indirectamente a través de células no osteoclásticas. Se ha observado que la disminución de estrógenos durante la menopausia o debido a un proceso de ovariectomía se asocia con un incremento en la expresión de IL-1, IL-6 y TNF- α y una disminución de TGF- β por parte de los monocitos de sangre periférica, células del estroma de medula ósea y osteoblastos (21). Otros factores también se encuentran involucrados en la diferenciación y activación de los osteoclastos; una de las vías clave es la señalización del receptor activador nuclear kappa B (RANK) que se expresa en los osteoclastos y se activa cuando se une al ligando del receptor activador nuclear kappa B (RANKL); en este mecanismo también puede intervenir la osteoprotegerina (OPG), una proteína que sirve como señuelo de RANKL, suprimiendo la activación de la diferenciación de osteoclastos. Los estrógenos son capaces de regular a RANKL y promover la expresión de OPG, reduciendo la reabsorción ósea a través de cambios en la expresión de proteínas celulares de osteoblastos humanos entre los que encontramos algunos miembros de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, que regulan negativamente la osteoclastogénesis y son mediadores de efectos anabólicos en el hueso (22,23). Además, los estrógenos inhiben la diferenciación y favorece la apoptosis de osteoclastos al aumentar la producción de TGF- β , mientras que en ausencia de estrógenos se induce la expresión de RANKL, conduciendo a la activación de la osteoclastogénesis (24) (Fig. 1A).

ANDRÓGENOS EN EL DESARROLLO DEL HUESO

El término "andrógeno" hace referencia a la testosterona y sus precursores derivados del colesterol. La testosterona es un tipo de andrógeno predominante en hombres, que es secretado en un 95 % por los testículos y un 5 % por glándulas suprarrenales a través de la conversión de dehidroepiandrosterona (25). La testosterona se une a la albúmina y a la globulina transportadora de hormonas sexuales para que posteriormente sus efectos en el cuerpo sean regulados por su conversión local a 5α -dihidrotestosterona a través de tejidos periféricos, los cuales presentan alta afinidad debido a la gran cantidad de receptores de andrógenos (AR) que poseen. La testosterona ejerce fuertes efectos anabólicos y androgénicos que afectan a hombres y mujeres, influyendo significativamente en el crecimiento y mantenimiento de los huesos. En un estudio se demostró que, a través de la administración de testosterona en modelos murinos, estos presentaron un aumento en el ancho de la placa del crecimiento epifisario, los efectos observados en este trabajo fueron independientes de la hormona del crecimiento

y del factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1); de este modo se mostraron los efectos de la testosterona sobre el desarrollo del hueso (26). En este sentido se ha demostrado que la testosterona juega un papel importante en el mantenimiento de la DMO de hombres de edad avanzada (27). Sin embargo, los niveles de testosterona en suero de hombres mayores, disminuye 1 % por año, lo que puede generar la aparición de síntomas clínicos como el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío (LOH), el cual se caracteriza por depresión, irritabilidad, disfunción sexual, disminución de masa magra y disminución de la DMO, síntomas que podrían estar asociados con el envejecimiento, por lo que se ha propuesto la terapia de remplazo de testosterona como un tratamiento para mejorar la calidad de vida de hombres mayores que padecen LOH (28). Como se mencionó anteriormente, los estrógenos son necesarios para el mantenimiento de la DMO y en el caso de las mujeres disminuyen considerablemente durante la menopausia, mientras que en los hombres la testosterona disminuye lentamente con la edad, lo que permite mantener la DMO estable durante un tiempo prolongado. Por lo tanto, la OP es más frecuente en mujeres posmenopáusicas que en hombres mayores (29). En el metabolismo óseo la testosterona juega un papel importante ya que se convierte en dihidrotestosterona (DHT) altamente activa a través de la 5-reductasa en el citoplasma de las células diana; esto permite su unión con el receptor de andrógenos (RA) induciendo actividad androgénica. Además, la testosterona también se convierte en E_2 debido a la actividad de la aromatasa, lo que permite su unión con los subtipos $RE\alpha$ y $RE\beta$ los cuales se asocian con el metabolismo del hueso. Los RA están presentes en condrocitos y osteoblastos en los que su nivel de expresión varía de acuerdo con la edad del individuo y los sitios óseos. La unión entre la testosterona y los RA en osteoblastos promueven la formación de hueso a través de la activación indirecta de citocinas y factores de crecimiento. Los osteoblastos sintetizan diversas citocinas que promueven la resorción del hueso, tales como la IL-6 o el TNF (30). Además, los andrógenos regulan positivamente el TGF- β y los factores de crecimiento IGF que estimulan la formación del hueso (31). Se ha observado que la deficiencia de testosterona promueve la expresión de RANKL a partir de osteoblastos y en consecuencia activa la diferenciación de osteoclastos aumentando la reabsorción ósea, lo que se ve reflejado en una disminución de la DMO. La diferenciación y proliferación de condrocitos y osteoblastos es inducida por la unión de IGF-1 con la proteína de unión a IGF (IGF-BP) que junto con la supresión de la apoptosis de condrocitos promueven la formación de hueso. Por lo tanto, la testosterona regula positivamente la expresión de IGF-1 e IGF-BP en osteoblastos (32). La testosterona también puede regular la osteoclastogénesis a través de la supresión de la actividad de la interleucina (IL) 6, cuya función es activar a los osteoclastos e inducir la reabsorción ósea. Por lo tanto, la disminución de los niveles de testosterona afecta negativamente los

niveles de DMO. Sorprendentemente los niveles más altos de expresión de RA se han observado en osteocitos, que además de ser las células más abundantes dentro del hueso, se ha demostrado que producen diversos mediadores que pueden influir en la osteoclastogénesis, como el óxido nítrico, TGF- β , prostaglandinas o RANKL. La deficiencia de estrógenos y andrógenos conduce a una mayor prevalencia de apoptosis de los osteocitos (33). La apoptosis de los osteocitos puede estimular indirectamente la osteoclastogénesis al inducir que las células estromales/osteoblásticas secreten RANKL. Además, los osteocitos secretan OPG, que compite con RANK por su receptor en los osteoclastos. En los osteocitos, como en los osteoblastos, la secreción de OPG está regulada por la vía Wnt/ β -catenina y se ha observado que, ratones que carecen de β -catenina en los osteocitos, son osteoporóticos debido al aumento del número de osteoclastos (34). Un mecanismo similar al que sucede en humanos. Los osteocitos controlan el proceso de remodelación ósea mediante la regulación directa e indirecta de la diferenciación y función de osteoclastos y osteoblastos, una alteración en el proceso conduce a la aparición de osteoporosis. En este sentido los subtipos $RE\alpha$ y $RE\beta$ juegan un papel importante en el mantenimiento de la DMO en hombres debido a que los estrógenos ejercen un mayor efecto que los andrógenos en la inhibición de la reabsorción ósea. Se ha observado que la pérdida de la función de $RE\alpha$ y la deficiencia de aromatasa en pacientes masculinos induce el desarrollo de un fenotipo con una DMO extremadamente baja, por lo que se ha propuesto la terapia de remplazo de estrógenos como una opción para mejorar los niveles de DMO en pacientes adultos masculinos (35). El E_2 generalmente se encarga de regular la apoptosis y la función de osteoclastos al aumentar la expresión del factor de crecimiento tumoral β (TNF- β). La expresión de IL-1, IL-6, IL-7, IGF-1, factor nuclear κB (NF- κB), RANK y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) aumentan, reduciendo la proliferación y actividad de los osteoblastos; es conocido que estos genes son blancos del efecto antirresortivo de los estrógenos sobre el hueso (36) (Fig. 1B).

RELACIÓN ENTRE LAS HORMONAS SEXUALES Y LA FRACTURA ÓSEA

Durante las actividades de la vida diaria las caídas y fracturas son comunes en hombres mayores. La búsqueda de herramientas que ayuden a la prevención de fracturas por fragilidad se ha convertido en uno de los principales objetivos a nivel mundial. La aparición de fracturas asociadas con el envejecimiento se debe principalmente a la disminución de la función física como la pérdida de la masa magra, debilidad muscular, fragilidad de los huesos, sarcopenia y la disminución de la DMO. Estudios recientes han identificado la relación

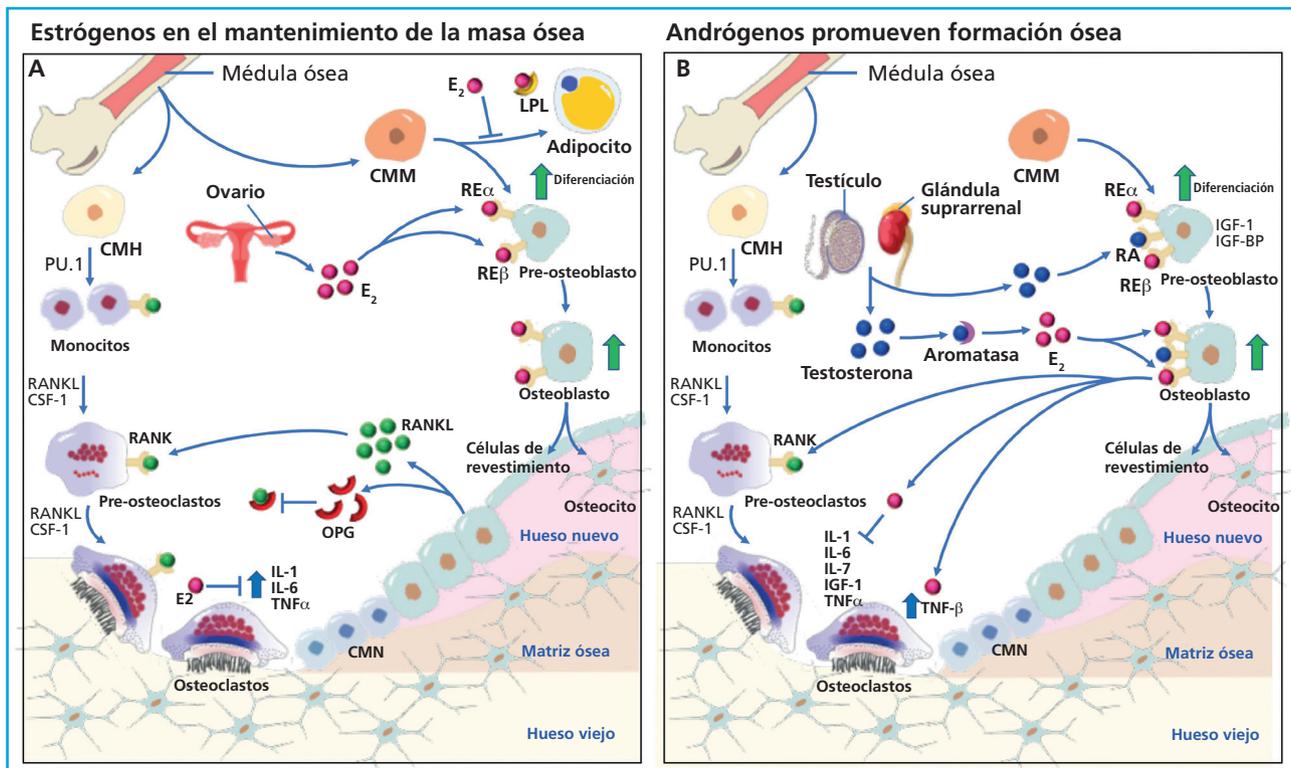


Figura 1. Representación esquemática sobre las unidades básicas multicelulares (BMU), su asociación con el remodelado óseo y el papel de las hormonas sexuales en el mantenimiento y formación del tejido óseo. La activación del remodelado óseo inicia con la diferenciación de células madre hematopoyéticas a osteoclastos maduros capaces de reabsorber el tejido óseo, donde las citocinas CSF-1 y RANKL son requeridas en todas las etapas de diferenciación. Una vez terminada la reabsorción ósea, existe una atracción de células mononucleares hacia las unidades de remodelado óseo para reclutar precursores de osteoblastos que posteriormente se diferenciarán a osteoblastos maduros y osteocitos los cuales quedarán atrapados dentro de la matriz mineralizada y cuya función es de quimiotaxis y mecanosensora. Los osteoblastos son células formadoras de tejido óseo que se derivan de células madre mesenquimales y que requieren de la actividad de distintos factores para su diferenciación como la esclerotina, el factor de transcripción RUNX2 y la activación de las proteínas IGF-1 e IGF-BP. A. Se muestra la producción de estrógenos por parte de los ovarios, los cuales tienen la capacidad de inhibir la actividad de citocinas IL-1, IL-6 y TNF- α , que son necesarias durante la osteoclastogénesis, además los estrógenos son capaces de unirse a los RE α y RE β presentes en los precursores de osteoblastos para promover su diferenciación y en osteoblastos maduros para secretar citocinas inhibitorias de la osteoclastogénesis como la osteoprotegerina (OPG) la cual funciona como anzuelo de RANKL evitando su unión con los osteoclastos y ejerciendo una función de mantenimiento de la masa ósea. B. Se observa la actividad de la testosterona secretada por testículos y la glándula suprarrenal que se une a receptores de andrógenos presentes en los osteoblastos y promueve la diferenciación a osteoblastos maduros. La testosterona también actúa como inhibidor de la IL-6 que es necesaria para la osteoclastogénesis y a través de la mutasa es convertida a estrógenos, promoviendo la diferenciación osteoblástica, además de regular la expresión de citocinas necesarias en la osteoclastogénesis, por lo que la testosterona se puede promover la formación del tejido óseo.

entre la testosterona y el riesgo de fracturas, donde se ha observado que pacientes masculinos de edad avanzada con fracturas osteoporóticas presentaron niveles de testosterona muy bajos en comparación con grupos controles de la misma edad y origen étnico (37,38). Algunos estudios respaldan la hipótesis de que la deficiencia de testosterona se asocia con un aumento en la incidencia de caídas mientras que otros rechazan esta hipótesis (39). Las fracturas óseas más predominantes asociadas con disminución de la DMO debido a bajos niveles de testosterona, también pueden deberse a la relación de la testosterona con la fuerza muscular y el rendimiento físico en hombres, lo que podría conducir al desarrollo de sarcopenia y a un aumento en el riesgo de caídas. Actualmente se ha establecido que la re-

lación entre la deficiencia de testosterona y la baja DMO es mucho más fuerte en adultos jóvenes masculinos con hipogonadismo de moderado a severo (40). Sin embargo, son pocos los estudios disponibles sobre la epidemiología de la OP masculina; esto puede deberse a los pequeños tamaños de muestra y posibles sesgos que presentan estos trabajos. Estudios de casos y controles donde se compara la prevalencia de hipogonadismo entre sujetos con OP y grupos controles han mostrado que las fracturas por OP son más frecuentes en pacientes con hipogonadismo con respecto a pacientes sin esta condición (41). Otros estudios han documentado un marcado incremento en el riesgo de sufrir fracturas por fragilidad entre pacientes con niveles bajos de testosterona y E₂. Estos bajos niveles de

hormonas sexuales se asocian con atrofia muscular y a la disminución de la masa magra total, por lo que es lógico pensar que una pérdida en la función muscular puede dañar el mecanismo defensivo contra las caídas, conduciendo a un aumento en la incidencia de fracturas en pacientes masculinos. Hoy en día es ampliamente aceptado que los trastornos del metabolismo óseo en pacientes con niveles bajos de estradiol pueden aumentar el riesgo de fracturas, lo que podría ser causado por un déficit de transformación de testosterona a estradiol debido a una disfunción de la enzima aromataza, incluso algunos estudios han reportado el desarrollo de OP masculina severa debido a mutaciones en el receptor de estrógeno de la enzima aromataza (42).

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN EL METABOLISMO ÓSEO ACTIVADAS POR HORMONAS SEXUALES

Los E_2 y otras hormonas esteroideas son capaces de inducir la activación de diferentes vías de señalización uniéndose a su receptor a través de tres mecanismos: a) la señalización clásica, donde el E_2 se une a los $RE\alpha$ y $RE\beta$ en el compartimiento citoplasmático, posteriormente este complejo se desplaza al núcleo donde forma homo- o heterodímeros que se unirán directamente a una secuencia de DNA específica llamada elementos de respuesta a estrógenos (ERE); b) señalización independiente de ERE, donde el complejo E_2/RE se desplaza hacia el núcleo e interactúa con factores de transcripción para secuestrarlos y modificar su interacción con el DNA, lo que conduce a una alteración en la expresión genética; y c) señalización no genotrópica (no implica cambios en la expresión genética), en el que el E_2 envía señales a través de un receptor acoplado a proteína G (GPCR) en la membrana plasmática. Los RE se expresan en gran medida en el hueso y sus efectos se han atribuido a la actividad mediada por este receptor. Estos efectos fueron demostrados a través de un estudio donde a un grupo de ratones hembra ovariectomizados (OVX) $RE\alpha^{-/-}$ y un grupo de ratones macho orquiectomizados (ORX) $RE\alpha^{-/-}$ no respondieron a tratamiento con estrógeno exógeno. Los ratones $RE\alpha^{-/-}$ mostraron un aumento de aproximadamente 10 veces el nivel de E_2 y 5 veces los niveles de testosterona, así como los niveles de IGF-1 alterados lo que condujo a una mayor actividad de osteoclastos y por lo tanto al desarrollo de un fenotipo osteoporótico (43). Existen $RE\alpha$ en el núcleo y en la membrana celular, los cuales activan vías de señalización independientes de la transcripción que son activadas por mecanismos no genómicos del $RE\alpha$, donde el estrógeno ejerce efectos antioxidantes de manera independiente. El efecto biológico de la osteogénesis se relaciona con vías de señalización celular altamente específicas, entre las que se encuentra la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y la proteína quina-

sa B (Akt) que desempeña funciones críticas en los osteoblastos y formación ósea ya que regula procesos celulares fundamentales. La interacción entre $E_2/RE\alpha$ activa la vía de señalización PI3K-Akt donde la proteína PI3K es una enzima heterodimérica compuesta por una subunidad catalítica (P110) y una reguladora (p85), que son necesarias para realizar un amplio espectro de actividades celulares incluido el metabolismo y el envejecimiento. Por otro lado, Akt es una proteína quinasa de serina-treonina dependiente de fosfoinosítido. La interacción posterior de PI3K-Akt son reguladores cruciales de la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos y de la formación ósea por parte de los osteoblastos, al promover su diferenciación y supervivencia para el mantenimiento y recambio de la masa ósea. La deficiencia de Akt en osteoblastos induce un fenotipo susceptible a apoptosis, además de suprimir la función y diferenciación celular, por lo tanto, la vía de señalización PI3K-Akt juega un papel clave en el proceso de formación de hueso en la membrana celular (44). Por otro lado, la interacción E_2/RE promueve la activación de la vía de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) que son un conjunto de quinasas serina/treonina que regulan una amplia gama de estímulos. ERK presenta dos isoformas, ERK1 (MAPK3) y ERK2 (MAPK1), ambas expresadas en osteoblastos. ERK es activado por MAP2Ks-MEK1 (MAP2K1) y MEK2 (MAP2K2). Ratones con delección de la línea germinal de Erk1 y una delección condicional de Erk2 en el mesénquima de las extremidades (ratones Erk-1/-Erk2Prx1), incluidos los osteoblastos, muestran una reducción sustancial de la mineralización del hueso, lo que demuestra la importancia de ERK para la mineralización de osteoblastos. Del mismo modo, los ratones que expresan la mutación de MEK1 dominante en osteoblastos muestran una masa ósea baja e hipomineralización de la clavícula y la bóveda craneal. En particular, estos ratones también muestran hipomineralización clavicular y craneal, los cuales son vestigios de ratones y humanos haploinsuficientes para Runx2, el regulador maestro de la diferenciación de osteoblastos (45) (Fig. 2). Otra vía de señalización estimulada por la unión de la testosterona con el receptor de andrógenos es el sistema renina angiotensina (RAS). Se ha reportado que RAS es un sistema complejo que funciona como mediador entre la formación y reabsorción del hueso a través de diversos mecanismos. El papel de RAS inicia con la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I (AngI) la cual es activada por la renina, una proteasa altamente selectiva secretada por las células yuxtglomerulares del riñón. Posteriormente, la AngI se convierte en angiotensina II (AngII) a través de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La relación entre el sistema renina angiotensina y el metabolismo óseo se basa principalmente en la regulación de la AngII en el hueso. Se ha reportado que AngII se asocia con un aumento significativo de los osteoclastos positivos para TRAP y con regulación positiva para de la expresión de RANKL a través de la quinasa extracelular de los osteoblastos (46) (Fig. 3).

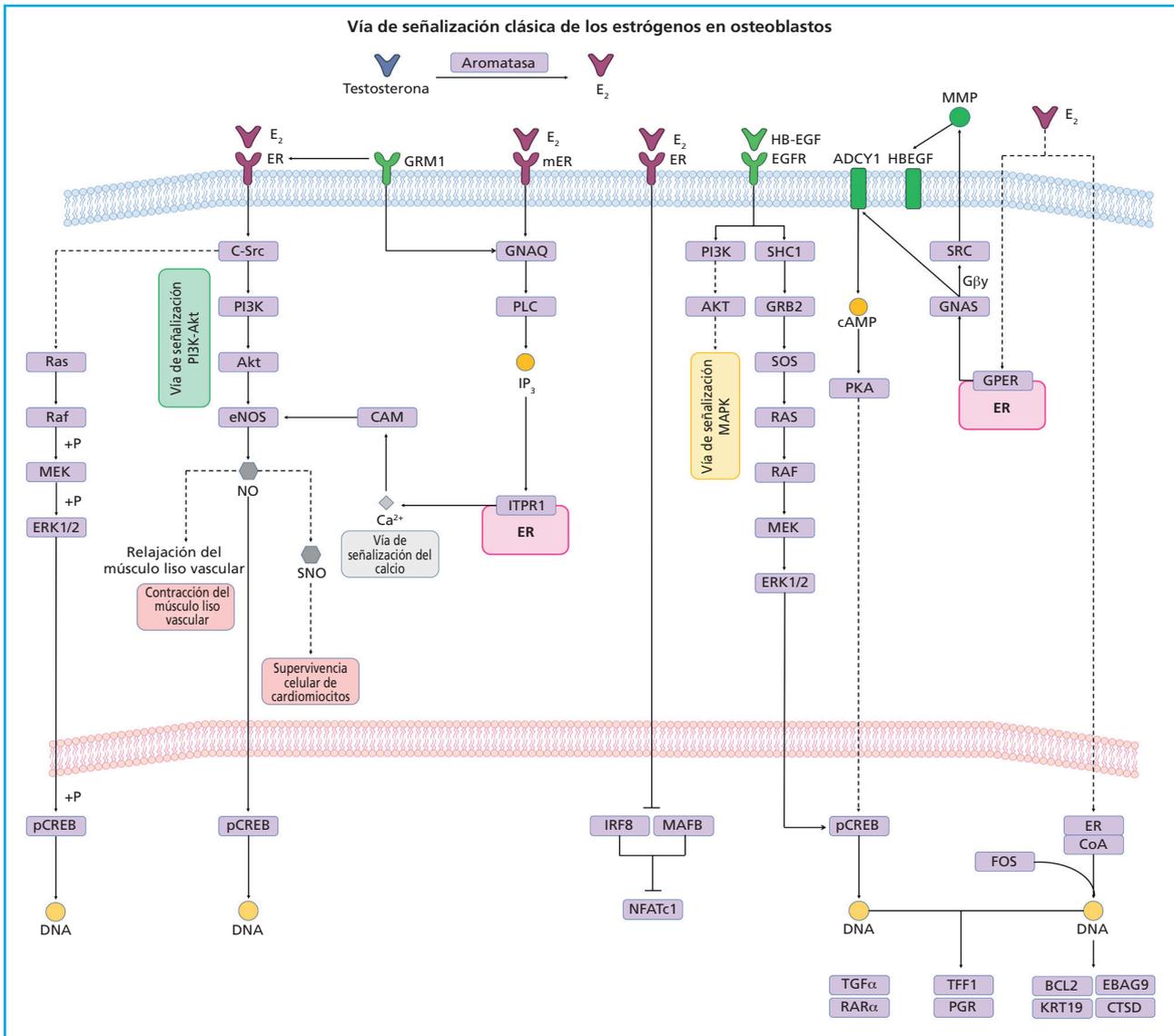


Figura 2. Señalización del receptor de estrógenos. Los estrógenos se difunden a través de la membrana plasmática y se une a RE α o RE β que se dimerizan y translocan al núcleo. Los RE se unen a secuencias específicas, reclutan coactivadores y transcriben sus genes diana. Los RE unidos a estrógenos también pueden interactuar con factores de transcripción como AP1, SP1 y NF- κ B, que también juegan un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. La activación de los receptores de tirosina quinasa (EGFR) y los receptores acoplados a proteína G (GPCR) conducen a la activación de MAPK, PKA y PI3K-Akt.

Sin embargo, estos efectos son reprimidos con tratamiento dirigido a la inhibición de la ECA o con bloqueadores de los receptores angiotensina tipo 1 (BRA) por lo que la vía de señalización RAS ha surgido como una estrategia en el tratamiento de trastornos del metabolismo óseo como la OP (47). Hoy en día el tratamiento de la OP en hombres no es diferente con respecto al indicado en mujeres y actualmente se han realizado pocos estudios sobre la eficacia de los fármacos en hombres. El tratamiento no farmacológico de la OP se basa esencialmente en estilos de vida y tampoco difiere entre hombres y mujeres (48). Sin embargo, la *Endocrine Society* ha formulado directrices específicas para el tratamiento de la OP masculina

como los bifosfonatos, dirigidos a pacientes con fractura reciente de cadera y teriparatida para pacientes con problemas gastrointestinales y alto riesgo de fractura. Por otro lado, la *North American Menopause Society* (NAMS) ha sugerido que en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas se implementen cambios en los hábitos alimenticios, estilo de vida e iniciar un tratamiento farmacológico con bifosfonatos como opciones de primera línea y raloxifeno en mujeres posmenopáusicas más jóvenes, para prevenir la pérdida de masa ósea y reducir el riesgo de fracturas vertebrales (49,50).

Por otro lado, el efecto de los andrógenos sobre marcadores subrogados como el TBS o el micro-CT han

ron que el efecto de conservación del hueso trabecular de la activación de RE y la activación de RA fue de la misma magnitud. Sin embargo, un análisis más detallado de la microarquitectura del hueso trabecular, con micro-CT de alta resolución, demostró que la activación de RE, pero no de RA, preservaba el espesor trabecular, mientras que la activación de RA solo preservaba el número de trabéculas (52). Por lo tanto, el uso de estas herramientas puede ser empleada en para crear simulaciones por computadora del remodelado óseo y evaluar dinámicamente una respuesta a la terapia con testosterona en la práctica clínica habitual.

CONCLUSIÓN

El hueso es un tejido que se encuentra en constante renovación gracias al proceso de reabsorción y formación ósea. Sin embargo, alteraciones en este proceso pueden conducir al desarrollo de enfermedades como la OP. Aunque muchos estudios han reconocido a los estrógenos y su interacción con receptores específicos como reguladores del metabolismo óseo, los andrógenos han sido poco explorados. La evidencia sugiere que andrógenos como la testosterona juegan un papel importante en el mantenimiento de la DMO y la salud ósea en hombres. Además, se ha identificado que muchos mecanismos moleculares de la testosterona actúan sobre vías de señalización implicadas en el metabolismo óseo entre las que se encuentran la vía, PI3K-Akt, MAPK y RAS, las cuales han sido previamente descritas por su papel en el mantenimiento de la masa ósea. Por lo que el papel de la testosterona podría explorarse como una opción de tratamiento para mejorar la DMO en hombres mayores.

BIBLIOGRAFÍA

- Porter JL, Varacallo M. OP. 2022 Sep 4. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of OP. *Osteoporos Int* 2022;33(10):2049-102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y
- Clark P. OP in México "The challenge". *Salud pública de México* 2009;51(1):S2-S3. DOI: 10.1590/S0036-36342009000700002
- Peris-Bernal P. OP del varón. ¿Cómo diagnosticarla y tratarla? *Rev Esp Reumatol* 2001;28(3):135-42.
- Clark P, Carlos F, Vázquez-Martínez JL. Epidemiology, costs and burden of OP in Mexico. *Arch Osteoporos*. 2010; 5:9-17. DOI: 10.1007/s11657-010-0042-8
- Narro-Robles J, Hernández-Bringas HH, Flores-Arenales R. El censo de población 2010: cuatro millones más de mexicanos de lo previsto. ¿El final de una política de Estado? *Pap Poblac* 2012;18(74):1-39.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía e Informática. Consultado en junio 2023. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/ageeml/>
- Clark P, Ramírez-Pérez E, Reyes-López A. Umbrales de evaluación para la detección de casos en riesgo de OP (OP) y fracturas por fragilidad con FRAX en población mexicana para el primer nivel de salud. *Gaceta Médica de México* 2016;152(S2):22-31.
- Riancho JA, González-Macias J, Pérez-Castrillon JL. Guías de práctica clínica en la OP postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14(1):13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100003
- Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male OP: A review. *World J Orthop* 2012;3(12):223-34. DOI: 10.5312/wjo.v3.i12.223
- Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, de Martino M. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10(3):172-9.
- Cossio-Bolanos M, Vidal-Espinoza R, Fuentes-Lopez J, Castelli Correia de Campos LF, Andruske CL, Urra-Albornoz C, et al. Reference values for bone density and bone mineral content from 5 to 80 years old in a province of Chile. *PeerJ* 2022;10:e13092. DOI: 10.7717/peerj.13092
- Chen JF, Lin PW, Tsai YR, Yang YC, Kang HY. Androgens and Androgen Receptor Actions on Bone Health and Disease: From Androgen Deficiency to Androgen Therapy. *Cells* 2019;8(11):1318. DOI: 10.3390/cells8111318
- Okazaki R, Inoue D, Shibata M, Saika M, Kido S, Ooka H, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. *Endocrinology* 2002;143(6):2349-56. DOI: 10.1210/endo.143.6.8854
- Marie JC, Bonnelye E. Effects of Estrogens on Osteoimmunology: A Role in Bone Metastasis. *Front Immunol* 2022;13:899104. DOI: 10.3389/fimmu.2022.899104
- Kim HN, Ponte F, Nookaew I, Ucer Ozgurel S, Marques-Carvalho A, Iyer S, et al. Estrogens decrease osteoclast number by attenuating mitochondria oxidative phosphorylation and ATP production in early osteoclast precursors. *Sci Rep* 2020;10(1):11933. DOI: 10.1038/s41598-020-68890-7
- Pierce JL, Begun DL, Westendorf JJ, McGee-Lawrence ME. Defining osteoblast and adipocyte lineages in the bone marrow. *Bone* 2019;118:2-7. DOI: 10.1016/j.bone.2018.05.019
- Muruganandan S, Govindarajan R, Sinal CJ. Bone Marrow Adipose Tissue and Skeletal Health. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16(4):434-42. DOI: 10.1007/s11914-018-0451-y
- Dang ZC, van Bezooijen RL, Karperien M, Papapoulos SE, Löwik CW. Exposure of KS483 cells to estrogen enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis. *J Bone Miner Res* 2002;17(3):394-405. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.3.394
- Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res* 2022;10(1):48. DOI: 10.1038/s41413-022-00219-8
- Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med*. 1997;186(4):489-95. DOI: 10.1084/jem.186.4.489
- Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor ex-

- pression in human osteoblasts. *Bone* 2003;32(2):136-41. DOI: 10.1016/s8756-3282(02)00953-5
23. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med* 2013;19(2):179-92. DOI: 10.1038/nm.3074
 24. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. OP Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1376. DOI: 10.3390/ijms23031376
 25. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandenput L, et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev* 2014;35(6):906-60. DOI: 10.1210/er.2014-1024
 26. Phillip M, Maor G, Assa S, Silbergeld A, Segev Y. Testosterone stimulates growth of tibial epiphyseal growth plate and insulin-like growth factor-1 receptor abundance in hypophysectomized and castrated rats. *Endocrine* 2001;16(1):1-6. DOI: 10.1385/ENDO:16:1:01
 27. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 2016;11:1317-24. DOI: 10.2147/CIA.S115472
 28. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian J Androl* 2015;17(2):177-86. DOI: 10.4103/1008-682X.143317
 29. Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Testosterone and Bone Health in Men: A Narrative Review. *J Clin Med* 2021;10(3):530. DOI: 10.3390/jcm10030530.
 30. O'Brien CA. Control of RANKL gene expression. *Bone* 2010;46(4):911-9. DOI: 10.1016/j.bone.2009.08.050
 31. Thu HE, Mohamed IN, Hussain Z, Shuid AN. Dihydrotestosterone, a robust promoter of osteoblastic proliferation and differentiation: understanding of time-mannered and dose-dependent control of bone forming cells. *Iran J Basic Med Sci* 2017;20(8):894-904. DOI: 10.22038/IJBMS.2017.9111
 32. Li X, Ominsky MS, Stolina M, Warmington KS, Geng Z, Niu QT, et al. Increased RANK ligand in bone marrow of orchietomized rats and prevention of their bone loss by the RANK ligand inhibitor osteoprotegerin. *Bone* 2009;45(4):669-76. DOI: 10.1016/j.bone.2009.06.011
 33. Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):699-712. DOI: 10.1038/nrendo.2013.179
 34. Kramer I, Halleux C, Keller H, Pegurri M, Gooi JH, Weber PB, et al. Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010;30(12):3071-85. DOI: 10.1128/MCB.01428-09
 35. Bellido T. Osteocytes and their role in bone remodeling. *Actual Osteol* 2013;9(1):56-64.
 36. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97(1):135-87. DOI: 10.1152/physrev.00033
 37. Kotwal N, Upreti V, Nachankar A, Hari Kumar KVS. A Prospective, Observational Study of OP in Men. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22(1):62-6. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_414_16
 38. Liu ZY, Yang Y, Wen CY, Rong LM. Serum Osteocalcin and Testosterone Concentrations in Adult Males with or without Primary OP: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017; 9892048. DOI: 10.1155/2017/9892048
 39. Hsu B, Seibel MJ, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, Bleicher K, et al. Progressive Temporal Change in Serum SHBG, But Not in Serum Testosterone or Estradiol, Is Associated with Bone Loss and Incident Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Bone Miner Res* 2016;31(12):2115-22. DOI: 10.1002/jbmr.2904
 40. Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology* 2018;6(2):272-85. DOI: 10.1111/andr.12470
 41. Vescini F, Chiodini I, Falchetti A, Palermo A, Salcuni AS, Bonadonna S, et al. Management of OP in Men: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2021;22(24):13640. DOI: 10.3390/ijms222413640
 42. Stumper NA, Wientgen H, Al-Hashimi L, Müller HW, Ohrndorf S, Gaber T, et al. Aromatase mutation in men as a rare cause of OP: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2023. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/gj7xal
 43. Lindberg MK, Alatalo SL, Halleen JM, Mohan S, Gustafsson JA, Ohlsson C. Estrogen receptor specificity in the regulation of the skeleton in female mice. *J Endocrinol* 2001;171(2):229-36. DOI: 10.1677/joe.0.1710229
 44. Zheng Z, He Y, Long L, Gan S, Chen S, Zhang M, et al. Involvement of PI3K/Akt signaling pathway in promoting osteogenesis on titanium implant surfaces modified with novel non-thermal atmospheric plasma. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:975840. DOI: 10.3389/fbioe.2022.975840
 45. Greenblatt MB, Shim JH, Glimcher LH. Mitogen-activated protein kinase pathways in osteoblasts. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013;29:63-79. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122347
 46. Nakagami H, Morishita R. Hormones and OP update. Effect of angiotensin II on bone metabolism. *Clin Calcium* 2009;19(7):997-1002.
 47. Gebru Y, Diao TY, Pan H, Mukwaya E, Zhang Y. Potential of RAS inhibition to improve metabolic bone disorders. *Biomed Res Int* 2013;2013:932691. DOI: 10.1155/2013/932691
 48. Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, Bisaccia M, Ceccarini P, Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):2105. DOI: 10.3390/ijms22042105
 49. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1802-22. DOI: 10.1210/jc.2011-3045
 50. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:435-48. DOI: 10.2147/DDDT.S31504
 51. Cauley JA, Ellenberg SS, Schwartz AV, Ensrud KE, Keaveny TM, Snyder PJ. Effect of testosterone treatment on the trabecular bone score in older men with low serum testosterone. *Osteoporos Int* 2021;32(11):2371-5. DOI: 10.1007/s00198-021-06022-1
 52. Movérare S, Venken K, Eriksson AL, Andersson N, Skrtic S, Wergedal J, et al. Differential effects on bone of estrogen receptor alpha and androgen receptor activation in orchidectomized adult male mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(23):13573-8. DOI: 10.1073/pnas.2233084100

Artículo Especial

Puntuaciones de riesgo poligénico (PRS): una herramienta en la predicción de enfermedades y la medicina personalizada

Álvaro del Real¹, José A. Riancho²

¹Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL. CIBERER. Santander

Resumen

En la última década, la genómica y la secuenciación de alto rendimiento han revolucionado la comprensión de las enfermedades complejas. Las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) surgen como una prometedora herramienta para predecir enfermedades y personalizar tratamientos. Sin embargo, su implementación requiere confirmar la utilidad real y plantea importantes desafíos éticos y de privacidad.

Las PRS se utilizan para identificar individuos de alto riesgo y guiar tratamientos personalizados. Su potencial es evidente en enfermedades como el cáncer o la osteoporosis, donde mejoran la estratificación de riesgo y permiten seleccionar tratamientos más efectivos. Sin embargo, las PRS tienen múltiples limitaciones, incluyendo la falta de precisión individual, la variabilidad en diferentes poblaciones y la incapacidad de considerar la influencia de los factores ambientales. La interpretación clínica y las implicaciones éticas, legales y sociales (ELSI) representan cuestiones muy relevantes en este campo.

En el futuro, presumiblemente las PRS mejorarán su precisión predictiva, con la combinación de factores clínicos de riesgo y la adaptación a poblaciones de diversas etnias. Consecuentemente, se prevé que las PRS desempeñen un papel central en la medicina personalizada.

Palabras clave:

Puntuaciones de riesgo poligénico. Medicina personalizada. Estudios de asociación de genoma completo.

Recibido: 08/11/2023 • Aceptado: 09/12/2023

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos: Álvaro del Real recibió financiación de la beca postdoctoral Margarita Salas con la Universidad de Cantabria, España.

Del Real Á, Riancho JA. Puntuaciones de riesgo poligénico (PRS): una herramienta en la predicción de enfermedades y la medicina personalizada. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(4):154-159

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00029

Correspondencia:

Álvaro del Real. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Av. de los Castros, s/n. 39005 Santander e-mail: delreal@unican.es

INTRODUCCIÓN

En la última década, los avances en la genómica y la tecnología de secuenciación de alto rendimiento han transformado nuestra comprensión de la base genética de las enfermedades complejas. Las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), conocidas como PRS por sus siglas en inglés (*polygenic risk scores*), han emergido como una herramienta innovadora que promete revolucionar la predicción del riesgo de enfermedades y la medicina personalizada. Estas puntuaciones se basan en la premisa fundamental de que muchas enfermedades complejas, incluyendo enfermedades cardíacas (1), diabetes (2), cáncer (3) o trastornos del tejido óseo (4), son el resultado de la interacción de múltiples variantes genéticas, cada una con un efecto pequeño aisladamente. En este contexto, las PRS permiten calcular el riesgo genético individual al incorporar información de cientos, e incluso miles, de variantes genéticas dispersas a lo largo del genoma (5).

La aplicación de las PRS en investigación médica y en la atención clínica ha generado un creciente interés debido a su potencial para identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar enfermedades, lo que, a su vez, puede orientar la prevención temprana y las estrategias de manejo personalizado. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica tiene importantes implicaciones éticas, legales y sociales (ELSI) y plantea cuestiones de privacidad y desafíos en la interpretación de resultados, así como la necesidad de considerar el contexto clínico y otros factores de riesgo (6).

Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una visión general no exhaustiva de las PRS, desde su fundamentación teórica hasta su aplicación clínica, y examinar las perspectivas futuras y desafíos en el campo. La comprensión de esta herramienta revolucionaria es fundamental en el contexto de la genómica de enfermedades y tiene el potencial de transformar la práctica médica, brindando nuevas oportunidades para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento individualizado de enfermedades complejas.

GENERACIÓN DE PUNTUACIONES DE RIESGO POLIGÉNICO (PRS)

Una puntuación de riesgo poligénico (PRS) representa una estimación de la carga genética de un individuo relacionada con un rasgo o enfermedad específica. Su cálculo se basa en la suma de los alelos de riesgo del sujeto, los cuales son ajustados en función del tamaño del efecto de dichos alelos, tal como se deriva de los resultados de estudios de asociación de genoma completo (GWAS). La generación de las PRS involucra una serie de pasos metodológicos fundamentales. Un artículo publicado en *Nature Protocols* en 2020, describe detalladamente estos pasos, proporcionando un pun-

to de partida y una guía de referencia para los investigadores interesados en realizar análisis de puntuación poligénica (7).

En primer lugar, se seleccionan las variantes genéticas relevantes a partir de los resultados de GWAS que han demostrado una asociación significativa con la enfermedad de interés. Luego, se ponderan estas variantes según su fuerza de asociación, asignando pesos que reflejan su contribución al riesgo genético. Posteriormente, el proceso de "clumping", agrupa las variantes, teniendo en cuenta el desequilibrio de ligamiento (LD) entre ellos, de modo que los SNP retenidos sean en gran medida independientes entre sí. Adicionalmente, el proceso de "thresholding" implica la aplicación de un umbral para decidir qué variantes se incluyen en la PRS. Esto se hace considerando la fuerza de asociación de cada variante y, si su *p*-valor o estadístico de asociación supera el umbral especificado, se incluye en la PRS. La PRS se calcula sumando los productos de las variantes ponderadas por sus alelos en el genoma del individuo, y finalmente, se evalúa su capacidad de predicción utilizando datos de otros grupos independientes (7,8).

En los últimos años han surgido otros métodos para calcular las PRS, como son, el método LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*, por sus siglas en inglés) (9), que utiliza regresión penalizada para seleccionar SNP informativos incorporando información de desequilibrio de ligamiento (LD) y los métodos de regresión bayesianos. Ambos han demostrado que pueden lograr un mejor rendimiento que el método "clumping + threshold" (C+T) (10).

No obstante, existe una notoria variabilidad en los procedimientos de generación y validación de las PRS, lo que dificulta la comparación entre ellas y traslación de estas a la atención clínica. El grupo de trabajo de enfermedades complejas de ClinGen, en colaboración con el Catálogo de Puntuaciones Poligénicas (PGS), ha actualizado la "declaración de información de predicción de riesgo genético" (GRIPS, por sus siglas en inglés) para reflejar el estado actual del campo. En ese documento se define la información mínima necesaria para interpretar y evaluar las PRS, especialmente en relación con las aplicaciones clínicas posteriores. Además, se enfatiza la importancia de garantizar la disponibilidad y transparencia de datos, alentando a los investigadores a depositar y compartir las PRS a través del PGS, para facilitar la replicación en otros estudios (11).

APLICACIONES CLÍNICAS

Las PRS han demostrado ser herramientas versátiles en una amplia gama de contextos y aplicaciones clínicas (Fig. 1). Una de las destacadas es la identificación de individuos de alto riesgo (11). Al calcular la PRS de un

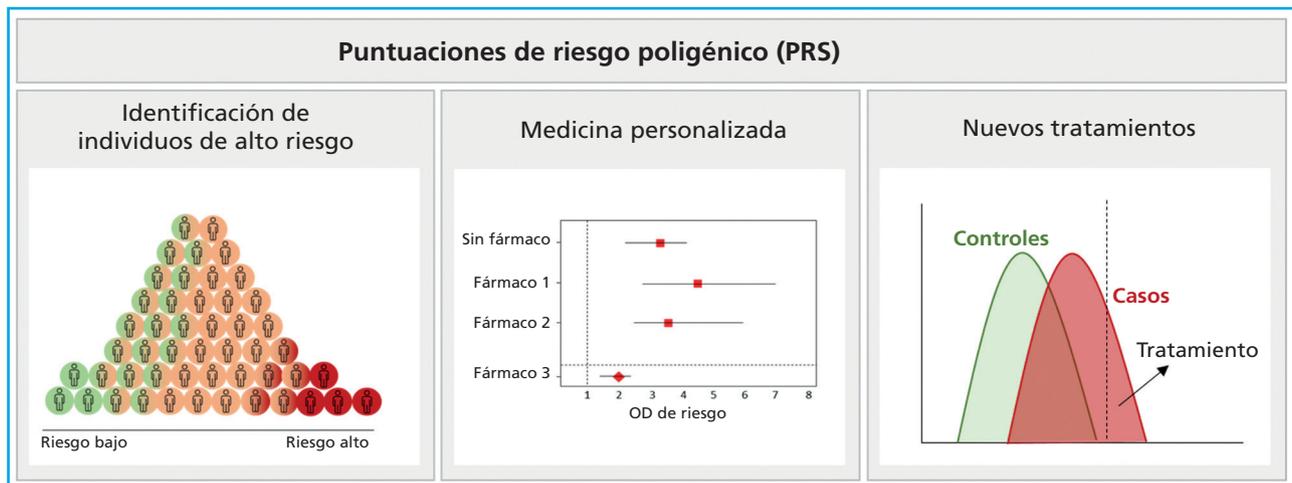


Figura 1. Ilustración con el resumen de las aplicaciones clínicas descritas en el manuscrito.

paciente, se pueden identificar aquellos que tienen un riesgo genético significativamente mayor de desarrollar una enfermedad en comparación con la población general. Esto permite una estratificación más precisa del riesgo y la posibilidad de intervenciones tempranas, como cambios en el estilo de vida, pruebas de detección o medidas de prevención farmacológica, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de la enfermedad.

Los modelos habituales de riesgo no genético generalmente incorporan factores clínicos y de laboratorio, y pueden identificar individuos con alto riesgo que son adecuados para estrategias de prevención selectiva, o para la prescripción de medicamentos para reducir el riesgo de enfermedad. Sin embargo, estos factores no consiguen detectar una buena parte de las personas que finalmente desarrollarán la enfermedad. Por ejemplo, con las calculadoras de riesgo cardiovascular, casi el 40 % de las personas que finalmente padecerán enfermedades cardíacas no son detectadas, sobre todo si se trata de individuos jóvenes (12). Respecto al cáncer de mama, los múltiples factores que se utilizan ofrecen predicciones relativamente débiles, identificando solo una pequeña proporción de las personas con un alto riesgo a largo plazo (13).

En el campo de las enfermedades metabólicas óseas, el "Fracture Risk Assessment Tool" (FRAX) es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar el riesgo de fracturas. Tras los primeros análisis y comprobaciones en mujeres españolas, sin análisis de densidad mineral ósea (DMO), demostró una capacidad de discriminación deficiente para predecir fracturas mayores, pero una buena capacidad de discriminación para fracturas de cadera según el área bajo la curva ROC. Sin embargo, su capacidad predictiva no es mucho mejor que la de modelos simples basados en la edad y la DMO (14). Más recientemente, usando las medias de corte de EE. UU., pudieron comprobar que FRAX tuvo

un mejor desempeño en la identificación de pacientes que no sufrirán una fractura mayor osteoporótica o fractura de cadera en los próximos 10 años, que en aquellos que sí lo harán. Un número considerable de pacientes que desarrollaron fracturas mayores no fueron identificados en la evaluación inicial de FRAX (15). Es decir, según esos resultados, sería mayor su especificidad que su sensibilidad.

Algunos estudios han evaluado las PRS en paralelo con FRAX, como es el caso del PRS conocido como gSOS, que se relaciona con riesgo de fractura (16). Los autores demostraron que gSOS predecía la aparición de una fractura mayor osteoporótica o de una fractura de cadera mejor que la mayoría de los factores de riesgo clínicos tradicionales, incluyendo fracturas previas, uso de corticosteroides, artritis reumatoide y tabaquismo, aunque siempre por debajo del nivel de predicción de la DMO. También demostraron que agregar gSOS a FRAX mejoraba la predicción de riesgo de FRAX, aunque quedando también por debajo del nivel de predicción de FRAX combinado con DMO (16). En un estudio reciente, hemos analizado la capacidad de cuatro PRS diferentes para predecir la osteoporosis en la población española. Pudimos comprobar que el grupo de osteoporosis mostró un riesgo genético significativamente más alto en comparación con el grupo de control en 3 de estos PRS evaluados. Ello sugiere su potencial utilidad en estrategias de identificación de sujetos en riesgo basadas en la combinación de criterios clínicos y genéticos (17).

Otra aplicación importante es la medicina personalizada. Las PRS pueden guiar la toma de decisiones médicas adaptadas a las características genéticas individuales de un paciente. Las PRS pueden ayudar a determinar el enfoque óptimo para el tratamiento, seleccionando terapias específicas que se ajusten al perfil genético del paciente y pronosticando la respuesta al tratamiento. En un estudio de terapias en cáncer de mama avanzado, los autores generaron un

modelo final con 13 SNP (polimorfismos puntuales de un solo nucleótido), que, unidos a las covariables clínicas, mostró una capacidad predictiva con un área bajo la curva (AUC) integrada en el tiempo de 0,81, en comparación con un AUC de 0,64 para el modelo con solo las covariables clínicas (18). Este tipo de trabajo muestra la capacidad que tiene una PRS en el campo de la farmacogenómica, con el fin de orientar la elección de medicamentos y las dosis ideales para maximizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios. Una revisión sistemática con el propósito de obtener información sobre el rendimiento de las PRS en la predicción de resultados terapéuticos identificó 89 artículos que incorporaron variantes farmacogenéticas en el desarrollo de modelos poligénicos. Los autores pudieron comprobar que casi todos los estudios encontraron una asociación significativa entre su modelo poligénico y el resultado del medicamento investigado (93 %). Sin embargo, menos de la mitad (47 %) compararon el rendimiento del modelo poligénico con predictores clínicos, y solo el 40 % validaron las predicciones del modelo en una cohorte independiente (19). Manousaki y colaboradores han explorado la aplicación del PRS-gSOS anteriormente descrito (16), como un factor de riesgo independiente para la aparición de fracturas en usuarios de medicamentos antiosteoporóticos. Mostraron que los pacientes con gSOS por debajo de la media tuvieron un aumento del 54 % en las probabilidades ajustadas de fractura mayor osteoporótica y un aumento del doble en las probabilidades ajustadas de fractura de cadera, en comparación con aquellos con gSOS por encima de la media. Demostraron así que el PRS-gSOS está asociado de manera independiente con fracturas incidentes entre los pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis (20).

Con todo esto, aunque hay muchos análisis de asociación entre riesgo poligénico y respuesta a fármacos en diversos campos como la anticoagulación, los trastornos neuropsiquiátricos, el cáncer o diversos trastornos metabólicos (21), aún hay muchas consideraciones clave para mejorar y facilitar la traslación a la clínica de estudios de este tipo.

Las PRS también se utilizan en la investigación de nuevos tratamientos y terapias. Al identificar a individuos con alto riesgo genético de una enfermedad, las PRS permiten seleccionar participantes para ensayos clínicos de prevención y tratamiento. Esto facilita la investigación de nuevas intervenciones terapéuticas, farmacológicas o no farmacológicas, con un enfoque específico en poblaciones de alto riesgo, acelerando el desarrollo de tratamientos más efectivos (22). Además, las PRS contribuyen a la comprensión de la base genética de estas enfermedades, aportando información sobre las vías biológicas subyacentes, lo que puede llevar a una mejor comprensión de su patogenia y, en última instancia, al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas (21,23).

LIMITACIONES

A pesar de su potencial y utilidad en la genética de enfermedades y la medicina personalizada, las PRS presentan diversas limitaciones que deben ser consideradas en su aplicación y análisis. Una de las principales limitaciones es la precisión limitada en la predicción individual. Aunque las PRS pueden proporcionar una estimación del riesgo genético de una persona para una enfermedad, esta estimación es relativa y no garantiza la ocurrencia de la enfermedad. El riesgo genético es solo uno de los diferentes factores que influyen en la aparición de enfermedades complejas, y no tiene en cuenta factores ambientales, de estilo de vida u otros factores de riesgo que también desempeñan un papel crucial. Por tanto, no se pueden utilizar en exclusividad para predecir la ocurrencia de la enfermedad (24). Las herramientas de análisis de datos disponibles en la actualidad y el tamaño de las cohortes disponibles no permiten aún establecer un análisis que considere en profundidad las posibles interacciones entre los múltiples factores genéticos y ambientales.

Además, la precisión de las PRS puede variar según la población y la etnia. La mayoría de los estudios de asociación de genoma completo se han realizado en poblaciones de ascendencia europea, lo que puede limitar la aplicabilidad de las PRS en poblaciones más diversas. De hecho, varios estudios apuntan que las diferencias en la estructura genética de las diversas poblaciones pueden influir en la precisión de las PRS y requerir adaptaciones específicas para cada grupo poblacional (25,26).

Otra limitación importante se relaciona con la interpretación clínica. La información proporcionada por las PRS puede ser difícil de interpretar tanto para médicos como para pacientes. La toma de decisiones clínicas basadas en PRS requiere una comprensión sólida de la genética y la epidemiología, lo que puede no estar disponible en todos los entornos clínicos. Además, la comunicación de los resultados de PRS a los pacientes plantea desafíos éticos y de consejo genético (6,11).

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE PRIVACIDAD

Las PRS plantean importantes cuestiones éticas y de privacidad. La información genética personal contenida en una PRS es sensible y debe manejarse con precaución. La protección de la privacidad del individuo y la seguridad de los datos genéticos son cuestiones críticas en la implementación de PRS en la atención médica (27).

Por otro lado, la aplicación de las PRS plantea la importancia de una correcta comunicación de los resultados a los pacientes. La información sobre el riesgo genético

co de una persona puede ser útil, pero también puede generar ansiedad y estrés, especialmente si la interpretación de estos resultados no es clara o si no se acompañan de recomendaciones efectivas de manejo. El consejo genético adecuado y la comunicación de los resultados de manera juiciosa, comprensible y sensible es esencial para garantizar que los pacientes comprendan el significado de sus PRS y puedan tomar decisiones informadas sobre su salud (11).

La privacidad de los datos genéticos es una preocupación crítica en el uso de PRS. La información genética es altamente sensible y puede revelar datos personales, como la ascendencia y las características genéticas individuales. La protección de la privacidad de los datos genéticos es esencial para evitar el uso indebido de esta información, incluyendo la discriminación genética en ámbitos como el empleo o los seguros de enfermedad (28). La seguridad de los datos genéticos es otra preocupación. La información genética debe ser guardada de manera segura para prevenir la exposición no autorizada o el robo de datos. La implementación de prácticas de seguridad sólidas y la encriptación de datos son esenciales para proteger la privacidad de los individuos y evitar vulnerabilidades en la gestión de datos genéticos (29).

Por último, la equidad en el acceso a la información genética es otra cuestión ética relevante. La disponibilidad de PRS puede estar sesgada hacia aquellos que tienen acceso a servicios de secuenciación genética, dejando a algunos grupos de la población en. Garantizar un acceso equitativo y justo a las PRS es un desafío ético importante (30).

PERSPECTIVAS FUTURAS

El campo de las PRS continúa evolucionando y promete desempeñar un papel cada vez más relevante en la genética clínica y la medicina de precisión. Las perspectivas futuras en el campo de las PRS se centran en una mejora de los riesgos y limitaciones que se han comentado anteriormente. Se requiere una mayor precisión predictiva, que mejore a medida que se acumule más evidencia y se desarrollen modelos más sofisticados. La incorporación de datos de secuenciación genómica completa y la identificación de variantes más raras y de bajo efecto podrían aumentar significativamente la capacidad de predicción de las PRS. La adaptación a poblaciones diversas con la inclusión de datos de diferentes grupos étnicos y poblaciones permitirá una aplicación más amplia de las PRS en un contexto global y mejorará su precisión en poblaciones no europeas.

A corto plazo y como ya se puede comprobar en diversas publicaciones de distintos campos de la medicina, incluyendo las enfermedades esqueléticas, existen PRS prometedoras y es verosímil que aparezcan nuevas PRS con mayor sensibilidad y especificidad. Estas PRS, en

combinación con otros factores de riesgo (clínicos, analíticos o de imagen), podrían mejorar la estratificación de pacientes en riesgo de fractura ósea y diseñar estrategias preventivas personalizadas. Algo así se aplica ya en algunos cánceres, donde se utilizan estrategias que combinan paneles de genes y factores clínicos para determinar el riesgo individual (31,32).

A medida que las PRS se generalicen, habrá discusiones éticas y legales más intensas sobre temas como la privacidad, la discriminación genética y la equidad en el acceso. Será fundamental abordar estas cuestiones de manera efectiva y promover políticas que protejan los derechos de los individuos.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, Luzum JA, Damrauer SM, Ashley EA, et al. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146(8):e93-118. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001077
- Läll K, Mägi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med* 2017;19(3):322-9. DOI: 10.1038/GIM.2016.103
- Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, Lee A, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;104(1):21-34. DOI: 10.1016/J.AJHG.2018.11.002
- Forgetta V, Keller-Baruch J, Forest M, Durand A, Bhatnagar S, Kemp JP, et al. Development of a polygenic risk score to improve screening for fracture risk: A genetic risk prediction study. *PLoS Med* 2020;17(7): e1003152. DOI: 10.1371/JOURNAL.PMED.1003152
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50(9):1219-24. DOI: 10.1038/S41588-018-0183-Z
- Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med* 2020;12(1). DOI: 10.1186/S13073-020-00742-5
- Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020;15(9):2759-72:44. DOI: 10.1038/S41596-020-0353-1.
- Collister JA, Liu X, Clifton L. Calculating Polygenic Risk Scores (PRS) in UK Biobank: A Practical Guide for Epidemiologists. *Front Genet* 2022;13:818574. DOI: 10.3389/FGENE.2022.818574
- Mak TSH, Porsch RM, Choi SW, Zhou X, Sham PC. Polygenic scores via penalized regression on summary statistics. *Genet Epidemiol* 2017;41(6):469-80. DOI: 10.1002/GEPI.22050
- Privé F, Arbel J, Vilhjálmsson BJ. LDpred2: better, faster, stronger. *Bioinformatics* 2021;36(22-23):5424-31. DOI: 10.1093/BIOINFORMATICS/BTAA1029
- Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature* 2021;591(7849):211-9. DOI: 10.1038/S41586-021-03243-6

12. Mars N, Koskela JT, Ripatti P, Kiiskinen TTJ, Havulinna AS, Lindholm J V., et al. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med* 2020;26(4):549-57. DOI: 10.1038/s41591-020-0800-0
13. Brentnall AR, Cuzick J, Buist DSM, Bowles EJA. Long-term Accuracy of Breast Cancer Risk Assessment Combining Classic Risk Factors and Breast Density. *JAMA Oncol* 2018;4(9): e180174. DOI: 10.1001/JAMAONCOL.2018.0174
14. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:204. DOI: 10.1186/1471-2474-13-204
15. Jiang X, Gruner M, Trémollières F, Pluskiewicz W, Sornay-Rendu E, Adamczyk P, et al. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2017;99:20-5. DOI: 10.1016/J.BONE.2017.02.008
16. Lu T, Forgetta V, Keller-Baruch J, Nethander M, Bennett D, Forest M, et al. Improved prediction of fracture risk leveraging a genome-wide polygenic risk score. *Genome Med* 2021;13(1):16. DOI: 10.1186/S13073-021-00838-6
17. del Real Á, Cruz R, Olmos Martínez JM, Hernández JL, Valero Díaz de la Madrid C, Riancho Moral JA. Polygenic risk of bone fractures in Spanish women with osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2023;15(2):66-71. DOI: 10.20960/REVOSTEOPO-ROSMETABMINER.00014
18. Rashkin SR, Chua KC, Ho C, Mulkey F, Jiang C, Mushiroda T, et al. A Pharmacogenetic Prediction Model of Progression-Free Survival in Breast Cancer using Genome-Wide Genotyping Data from CALGB 40502 (Alliance). *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(3):738-45. DOI: 10.1002/CPT.1241
19. Johnson D, Wilke MAP, Lyle SM, Kowalec K, Jorgensen A, Wright GEB, et al. A Systematic Review and Analysis of the Use of Polygenic Scores in Pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111(4):919-30. DOI: 10.1002/CPT.2520
20. Manousaki D, Forgetta V, Keller-Baruch J, Zhao K, Greenwood CMT, Mooser V, et al. A Polygenic Risk Score as a Risk Factor for Medication-Associated Fractures. *J Bone Miner Res* 2020;35(10):1935-41. DOI: 10.1002/JBMR.4104
21. Cross B, Turner R, Pirmohamed M. Polygenic risk scores: An overview from bench to bedside for personalised medicine. *Front Genet* 2022;13. DOI: 10.3389/FGENE.2022.1000667
22. Zhou H, Mori S, Ishizaki T, Takahashi A, Matsuda K, Koretsune Y, et al. Genetic risk score based on the prevalence of vertebral fracture in Japanese women with osteoporosis. *Bone Reports* 2016;5:168-72. DOI: 10.1016/J.BONR.2016.07.001
23. Gibson G. On the utilization of polygenic risk scores for therapeutic targeting. *PLoS Genet*. 2019;15(4): e1008060. DOI: 10.1371/JOURNAL.PGEN.1008060
24. Herzig AF, Clerget-Darpoux F, Génin E. The False Dawn of Polygenic Risk Scores for Human Disease Prediction. *J Pers Med* 2022;12(8):1266. DOI: 10.3390/JPM12081266
25. Roberts MC, Khoury MJ, Mensah GA. Perspective: The Clinical Use of Polygenic Risk Scores: Race, Ethnicity, and Health Disparities. *Ethn Dis* 2019;29(3):513-6. DOI: 10.18865/ED.29.3.513
26. Evans DG, van Veen EM, Byers H, Roberts E, Howell A, Howell SJ, et al. The importance of ethnicity: Are breast cancer polygenic risk scores ready for women who are not of White European origin? *Int J cancer*. 2022;150(1):73-9. DOI: 10.1002/IJC.33782
27. Adeyemo A, Balaconis MK, Darnes DR, Fatumo S, Granados Moreno P, Hodonsky CJ, et al. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nat Med* 2021;27(11):1876-84. DOI: 10.1038/S41591-021-01549-6
28. Lewis ACF, Green RC. Polygenic risk scores in the clinic: new perspectives needed on familiar ethical issues. *Genome Med* 2021;13(1):14. DOI: 10.1186/S13073-021-00829-7
29. Wan Z, Hazel JW, Clayton EW, Vorobeychik Y, Kantarcioglu M, Malin BA. Sociotechnical safeguards for genomic data privacy. *Nat Rev Genet* 2022;23(7):429-45. DOI: 10.1038/S41576-022-00455-Y
30. Khoury MJ, Bowen S, Dotson WD, Drzymalla E, Green RF, Goldstein R, et al. Health equity in the implementation of genomics and precision medicine: A public health imperative. *Genet Med* 2022;24(8):1630-9. DOI: 10.1016/J.GIM.2022.04.009
31. Evans DGR, van Veen EM, Harkness EF, Brentnall AR, Astley SM, Byers H, et al. Breast cancer risk stratification in women of screening age: Incremental effects of adding mammographic density, polygenic risk, and a gene panel. *Genet Med* 2022;24(7):1485-94. DOI: 10.1016/J.GIM.2022.03.009
32. Roberts E, Howell S, Evans DG. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *Breast* 2023;67:71-7. DOI: 10.1016/J.BREAST.2023.01.003

Nota Clínica

Calcinosis *cutis*

Marina Haro Herrera¹, Elena Marín Díez², José Manuel Olmos Martínez¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander. ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

Resumen

Caso clínico: presentamos el caso de una mujer de 48 años con dolor en senos maxilares y zonas temporales, en la que se apreciaron placas cálcicas subcutáneas faciales al realizar una tomografía axial computarizada (TC). La exploración física y los datos del laboratorio fueron normales. Reinterrogando a la paciente, comentó que un año antes se le había administrado un producto de relleno facial que contiene hidroxiapatita cálcica (CaHA) (Radiesse®).

Discusión: las microesferas de CaHA son radiopacas por lo que pueden observarse en las radiografías convencionales, y sobre todo en la TC. Las características de las imágenes, habitualmente bilaterales, separadas del hueso, junto con el antecedente de inyección previa de este material, debe orientar al clínico para reconocer este hallazgo y diferenciarlo de otras condiciones patológicas. Dada la popularidad que ha adquirido esta técnica de rejuvenecimiento facial, conviene que los clínicos conozcamos las características de las imágenes producidas por el depósito de esta sustancia.

Palabras clave:

Calcinosis.
Hidroxiapatita
cálcica. Radiesse®.

Recibido: 04/05/2023 • Aceptado: 10/07/2023

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

Haro Herrera M, Marín Díez E, Olmos Martínez JM. Calcinosis *cutis*. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(4):160-163

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00025

Correspondencia:

Marina Haro Herrera. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander
e-mail: mharoherrera@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La calcinosis *cutis* es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por el depósito de sales insolubles de calcio en la piel. Puede ser secundaria a diversos procesos, como enfermedades del tejido conectivo, tumores y traumatismos. Los pacientes pueden presentar alteraciones visibles en la piel (pápulas, nódulos o placas), que en ocasiones se ulceran, saliendo material blanquecino al exterior, o bien ser diagnosticados de forma incidental a través de pruebas de imagen o por los hallazgos histológicos (1). Presentamos el caso de una paciente con calcificaciones en la zona subcutánea facial, relacionadas con la administración de un relleno biodegradable y reabsorbible que contiene microesferas de hidroxiapatita de calcio (Radiesse®).

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años que fue remitida a nuestro hospital por presentar en los últimos meses dolor de carácter opresivo en ambos senos maxilares y zonas temporales, irradiado a todo el rostro. Fue valorada por el servicio de Otorrinolaringología, solicitándose una tomografía axial computadorizada (TC) facial y de senos paranasales, en la que se apreció la existencia de placas cálcicas en la grasa subcutánea facial, que se extendía desde las comisuras nasales hasta la región auricular en ambos lados (Fig. 1 A y B), por lo que se remitió a la paciente a nuestra consulta.

Había fumado en su juventud, pero no refería otros hábitos tóxicos ni alergias conocidas. Tenía antecedentes de hipercolesterolemia, migraña, trastorno adaptativo, neuropatía intercostal izquierda y ambliopía en ojo izquierdo. Seis años antes fue diagnosticada de un carcinoma tubular en la mama izquierda, siendo tratada mediante cirugía (tumorectomía), radioterapia y hormonoterapia, evolucionando favorablemente. Actualmente seguía tratamiento con desloratadina, almotriptán, diazepam, desvenlafaxina, mirtazapina, paracetamol y amitriptilina. La exploración física era anodina. El hemograma completo, la VSG, la bioquímica rutinaria, incluida la calcemia, la fosfatemia y la magnesemia, el proteinograma y el elemental y sedimento de orina fueron normales. Los niveles de calcio iónico, 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D), hormona paratiroidea (PTH), péptido amino terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP), telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX), así como las concentraciones de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), se encontraban dentro de los límites normales. Tras interrogar de nuevo a la paciente, nos comentó que un año antes le habían administrado un producto de relleno para la corrección de arrugas (Radiesse®) en zona malar, comisuras labiales y mentón, que se repitió posteriormente en otra ocasión, tres meses después, administrándose también el producto en ambas

zonas temporales. Tres años después, en un nuevo control por imagen de nuestra paciente, se apreciaba una clara disminución de los depósitos cálcicos en la zona facial (Fig. 1 C y D).

DISCUSIÓN

Radiesse® (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Frankfurt, Germany) es un relleno biodegradable y reabsorbible que contiene microesferas de hidroxiapatita de calcio (CaHA) suspendidas en un gel portador, que puede estimular la producción endógena de colágeno (2). Los estudios en animales de experimentación han demostrado que esta neocolagenogénesis aparece en la cuarta semana y continúa hasta al menos 12 meses después de la inyección (3). De hecho, en las personas que reciben estos rellenos, los efectos de las inyecciones de CaHA permanecen visibles durante unos 18 meses.

Desde su aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) en 2006, la CaHA se ha utilizado en cirugía plástica y reconstructiva para aumentar el tejido blando dérmico y subdérmico profundo de la zona facial, suavizando las arrugas de la piel. También se utiliza en la restauración o corrección de los signos de pérdida de grasa facial (lipoatrofia) en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como para rellenar el tejido blando en otras zonas cutáneas (cuello, brazos, glúteos, etc.) (4). Se han documentado buenos resultados en la literatura con el uso de CaHA y las puntuaciones de satisfacción de los pacientes son altas. Tiene un buen perfil de seguridad, aunque pueden aparecer efectos adversos transitorios como equimosis, edema, eritema, dolor y picazón en la zona de inyección, y hasta en un 3 % de los casos pueden observarse nódulos que, en la mayoría de las ocasiones, no son visibles y se resuelven sin precisar tratamiento (5).

El calcio presente en las microesferas de CaHA hace que sean radiopacas. Sin embargo, en un estudio realizado en 2008 (6) se observó que la CaHA no siempre es visible en las radiografías convencionales, mientras que es fácilmente reconocible en los estudios con tomografía axial computadorizada (TC) inmediatamente después de la inyección. Algo similar ocurre cuando se analizan las imágenes mediante resonancia magnética (RM), en la que los depósitos de CaHA aparecen como una señal de baja o moderada intensidad (7), que suele desaparecer unos dos años y medio después.

Por tanto, es importante conocer las características de las imágenes de los depósitos de CaHA para poderlos diferenciar de otras condiciones que tienen una apariencia radiográfica similar, como ocurre con las lesiones de miositis osificante, las calcificaciones distróficas, los osteomas miliares de la piel y los cuerpos extraños (8). No obstante, los depósitos de CaHA no deberían

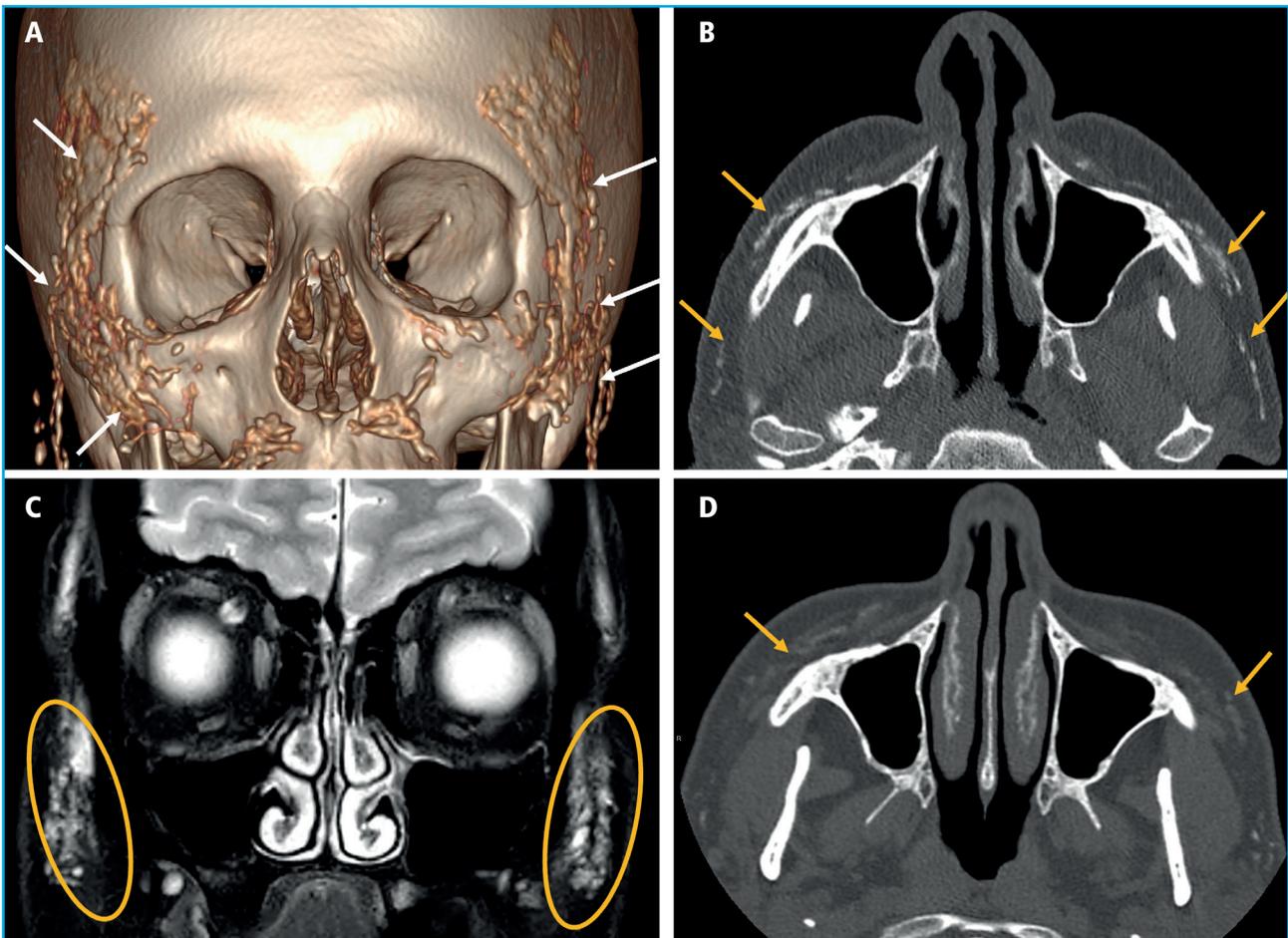


Figura 1. A. Reconstrucción 3D de TC facial. B. Imagen axial de TC facial sin contraste. C. Imagen coronal de secuencia T2 con saturación grasa en resonancia magnética (RM). D. Imagen axial de TC facial sin contraste a los tres años de la inyección de Radiesse®. Se observan múltiples focos hiperdensos en TC (A y B) distribuidos de manera difusa por el tejido celular subcutáneo de las regiones cigomática, infraorbitaria y bucal predominantemente, correspondientes a depósitos de hidroxipatita de calcio. En la RM (C) estos depósitos son marcadamente hiperintensos en T2. A los tres años (D) se identifica una significativa reabsorción del producto con finos depósitos residuales.

plantear problemas diagnósticos, sobre todo cuando el radiólogo conoce el historial clínico del paciente. La presencia habitualmente bilateral del material, que se separa del hueso, junto con el antecedente de inyección previa de este producto, debe orientar al clínico para realizar un diagnóstico adecuado. No hay evidencia de que CaHA migre, ni que se estimule la osteogénesis tras la colocación del relleno a nivel de la dermis profunda y el plano subcutáneo, aunque debe tenerse en cuenta que la reabsorción de las microesferas de CaHA puede resultar en una disminución de la radiodensidad del relleno implantado con el tiempo (6).

La popularidad de los rellenos de tejidos blandos para el rejuvenecimiento facial ha aumentado de forma relevante en los últimos años. De hecho, los rellenos dérmicos se han convertido en uno de los tratamientos estéticos clínicos más populares, con 2,6 millones de inyecciones administradas en 2018 en los Estados Unidos (9). Su popularidad se debe en parte a que es un procedimiento rápido, menos invasivo y con menor

complejidad técnica que la cirugía. Durante 2018, los rellenos más utilizados en Estados Unidos fueron el ácido hialurónico y la CaHA (9). Este tipo de tratamiento estético se ha popularizado también en nuestro país (10). Por ello, conviene que los clínicos conozcamos las características de las imágenes producidas por el depósito de esta sustancia. El presente caso debería ayudar al clínico a reconocer este hallazgo y diferenciarlo de otras condiciones patológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. E TY, Yang X-J, Bi C, Xue F, Cao Y-Q. Idiopathic calcinosis cutis of the buttocks: A case report and review of the literature. *Medicine* 2023;102:15(e31129). DOI: 10.1097/MD.00000000000031129
2. Sadick NS, Katz BE, Roy D. A multicenter, 47-month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of

- the face. *Dermatologic Surg* 2007;33(Suppl. 2):S122-7. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33351.x
3. Coleman KM, Voigts R, DeVore DP, Termin P, Coleman WP. Neocollagenesis after injection of calcium hydroxylapatite composition in a canine model. *Dermatologic Surg* 2008;34(Suppl 1):53-5. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34243.x
 4. De Almeida AT, Figueredo V, Da Cunha ALG, Casabona G, Costa De Faria JR, Alves EV, et al. Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. *Plast Reconstr Surg - Glob Open* 2019;7(3):1-9. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002160
 5. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. *J Cosmet Dermatol* 2017;16(2):152-61. DOI: 10.1111/jocd.12326
 6. Carruthers A, Liebeskind M, Carruthers J, Forster BB. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. *Dermatologic Surg* 2008;34(Suppl 1):78-84. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34247.x
 7. Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: An mri study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:19-25. DOI: 10.2147/CCID.S72878
 8. Valiyaparambil J, Rengasamy K, Mallya SM. An unusual soft tissue radiopacity - Radiographic appearance of a dermal filler. *Br Dent J* 2009;207(5):211-2. DOI: 10.1038/sj.bdj.2009.764
 9. Corduff N, Chen JF, Chen YH, Choi HS, Lam Y, Lesthari NI, et al. Pan-Asian Consensus on Calcium Hydroxyapatite for Skin Biostimulation, Contouring, and Combination Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021;14(8):E76-85.
 10. Amselem M. Radiesse®: A novel rejuvenation treatment for the upper arms. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;9:9-14. DOI: 10.2147/CCID.S93137