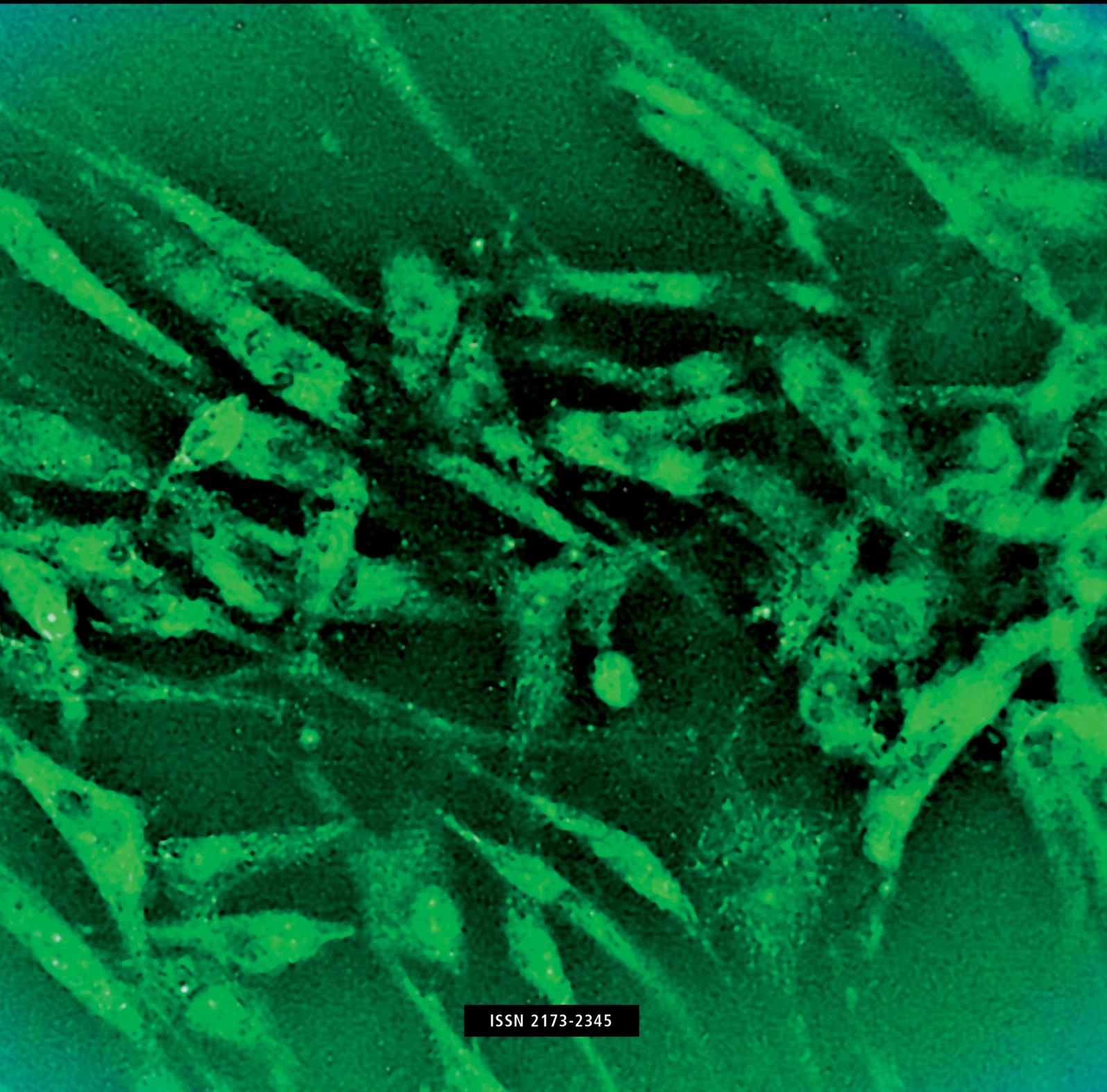


Volumen 11 · Número 4 · Noviembre-Diciembre 2019

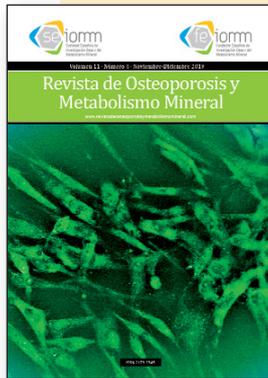
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora
**M^a Jesús Gómez de Tejada
Romero**



Nuestra portada: Marcaje del estrés oxidativo en osteoblastos primarios mediante *CellROX Green Reagent* (ThermoFisher).
Autora: Dra. Natalia García-Giralt. Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM). CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Barcelona (España).



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

Presidente
Manuel Naves Díaz

Vicepresidenta
Pilar Peris Bernal

Secretaria
Minerva Rodríguez García

Tesorero
José Luis Pérez Castrillón

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

Presidente Electo
Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Velázquez, 94 (1^a planta)
28006 Madrid

Tel: +34-625 680 737
Fax: +34-917 817 020

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org

Sumario

Vol. 11 - Nº 4 - Octubre-Diciembre 2019

EDITORIAL

Sobre la contaminación del aire y fractura de cadera
Roca Ruiz LJ, González López MC 85

ORIGINALES

Calidad del aire e incidencia de fractura osteoporótica de cadera en Chile
Ormeño Illanes JC, Quevedo Langenegger EI 87

Eficacia y seguridad a largo plazo del polimetilmetacrilato (PMMA) en pacientes osteoporóticos tratados mediante vertebroplastia percutánea
López-Herradón A, Piñera AR, Tomé F, Rodríguez-Argujsuela MG, Saura PA, Saura J, Pérez-Higueras A, Mahillo I, De la Piedra C, Álvarez-Galovich L 92

Impacto funcional de polimorfismos del gen de la esclerostina sobre la metilación de ADN y la expresión génica
Del Real A, Sañudo C, García-Ibarbia C, Santurtún A, Zarrabeitia MT, Pérez-Núñez MI, Laguna E, López-Delgado L, Fernández AF, Fraga MF, Riancho JA 98

Factores que influyen sobre los resultados de los ensayos de ultra-microindentación ósea. Un estudio experimental en ratas
Ferreño D, Pérez-Núñez I, Grande Z, Casado JA, Diego S, Carrascal IA, Sánchez-Crespo M, Pascual-Carra A, De la Red-Gallego MA, Riancho JA ... 105

CARTA AL DIRECTOR

Cómo fusionar las unidades de ortogeriatría con las unidades de coordinación de fracturas (FLS). Experiencia en el Complejo Sanitario Joan XXIII de Tarragona
Sopena-Bert E, San Segundo-Mozo RM, Castro-Oreiro S 111

Edición



ibáñez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

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

Maquetación
Concha García García

Traducción inglés
David Shea

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:
romm@ibanezyplaza.com

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

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

Comité Editorial

Dra. Teresita Bellido

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

Dr. Ernesto Canalis

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

Dra. Patricia Clark Peralta

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

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de post grado en Reumatología. Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)
Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

Dra. Lilian I Plotkin

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

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

Dr. Manuel Díaz Curiel

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Dr. Adolfo Díez Pérez

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III, Barcelona (España)
Correo electrónico: Adiez@parcdesalutmar.cat

Dr. 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

Metodología, estudio de datos y estadística: Pedro Saavedra Santana

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

Dr. Manuel Sosa Henríquez (Director)

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero (Redactora)

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

Revisores Volumen 11 (2019)

Teresita Bellido
José Ramón Caeiro Rey
Javier Calvo Catalá
Adolfo Díez Pérez
Iñigo Etxebarria Foronda
Natalia García Giralt
Carlos Gómez Alonso
Roberto Güerri Fernández

José Luis Hernández Hernández
Ana Monegal Brancós
M^a José Montoya García
Manuel Naves Díaz
Xavier Nogués Solán
Joan Miquel Nolla Sole
José Manuel Olmos Martínez
José Luis Pérez Castrillón

Javier del Pino Montes
José Antonio Riancho Moral
Manuel Sosa Henríquez
Antonio Torrijos Eslava
Carmen Valdes y Llorca

*La Junta Directiva de la SEIOMM
y la Dirección de la Revista les agradece
su inestimable colaboración.*

Sobre la contaminación del aire y fractura de cadera

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000400001>

Roca Ruiz LJ¹, González López MC²

¹ Unidad de Hombro. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

² Unidad de Traumatología adscrita a la Unidad de Hombro. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Recientemente se han relacionado los elevados niveles de contaminación del aire con la inducción de fenómenos inflamatorios tanto a nivel sistémico como tisular. Las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reducen la densidad mineral ósea (DMO), lo que lleva a un aumento de la liberación de células inmunes de la médula ósea. El material particulado se asocia a daño oxidativo e inflamación, lo que puede acelerar la pérdida de masa ósea y aumentar el riesgo de fracturas en los adultos mayores. Sin embargo, la asociación entre la polución aérea y la osteoporosis aún no está bien definida en la literatura.

Parece ser que existen otras vías indirectas como, por ejemplo, la vitamina D y la PTH, que también pueden verse alteradas por la contaminación y están implicadas en el remodelado óseo¹⁻⁸. En primer lugar, la contaminación del aire (micropartículas y ozono) presenta una barrera física a la radiación solar ultravioleta B, contribuyendo, por lo tanto, a una menor producción cutánea de vitamina D^{2,4,5}. Igualmente, un estudio realizado en Estados Unidos⁹ evidenció la relación entre bajos niveles de PTH en sangre y niveles elevados de micropartículas y carbón en el aire, provocando efectos nocivos indirectos en la masa ósea.

Para apreciar la importancia de estos hallazgos, es necesario tener en cuenta la compleja etiología de la osteoporosis y su consecuencia de fractura por fragilidad en la población general. La osteoporosis es una enfermedad sistémica. Aproximadamente un tercio de las mujeres y una décima parte de los hombres mayores de 50 años tienen osteoporosis u osteopenia. La estadística permite calcular que, aproximadamente, una de cada dos mujeres y uno de cada tres hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura por fragilidad durante su vida.

Estos pacientes, tienen una mayor probabilidad de sufrir una segunda fractura, además de desarrollar dolor crónico, mayor dependencia en las actividades básicas de la vida diaria y una reducción en su calidad de vida.

No obstante, en la literatura disponible existen resultados contradictorios. Prada *et al.*⁹ defienden en su estudio que la osteoporosis y las fracturas por fragilidad pueden estar relacionadas con la contaminación del aire,

ya que las poblaciones en áreas de concentraciones ambientales más altas de partículas menores de 2,5 µm tenían una menor densidad mineral ósea con mayores tasas de ingresos hospitalarios por fracturas. Resultados similares obtuvieron Chang *et al.*¹ en su estudio realizado en Taiwan, donde descubrieron que el aire contaminado con mayores concentraciones de NO₂, junto con el monóxido de carbono, aumentaba el riesgo de osteoporosis y fracturas.

Mazzucchelli *et al.*¹⁰ examinan la asociación de los niveles de diferentes contaminantes en el aire sobre la incidencia de fractura osteoporótica de cadera en una región del sur de Europa, detectando una asociación entre SO₂ y NO₂ e ingresos hospitalarios por fractura de cadera. Por otra parte, en un segundo estudio¹¹, estos mismos autores establecieron que en las épocas del año con la climatología más adversa, como el invierno y el otoño, se registró un mayor número de casos de fracturas de cadera por fragilidad. Al parecer, este fenómeno se debe a que en estas etapas del año el ambiente se impregna de niebla y agua de lluvia, y el suelo está mojado, resbaladizo o cubierto con hojas de los árboles, lo que favorece las caídas y, por tanto, las fracturas, especialmente las de la cadera.

Sin embargo, en el artículo publicado en este número de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, Ormeño y Quevedo¹² no encuentran asociación estadísticamente significativa entre la contaminación ambiental y la tasa de incidencia de altas hospitalarias por fractura de cadera osteoporótica en Chile. Como fortaleza, su análisis valora más de 8.000 altas hospitalarias durante el año 2017, y, además, considerando como objetivo principal la fractura de cadera; como debilidad, es un análisis retrospectivo y no valora los hábitos de salud de la población evaluada.

Dada la importancia del problema y los diferentes puntos de vista existentes en la literatura, consideramos necesarios más estudios que establezcan la verdadera relación entre la contaminación del aire y las fracturas osteoporóticas. A fin de cuentas, pertenecemos a un ecosistema y todo lo que lo altere puede tener efectos deletéreos en el fino equilibrio de la vida.

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

 **Correspondencia:** Luis Javier Roca Ruiz (luisjrocaruiz@gmail.com)

Bibliografía

1. Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Hwang BF, Chen CY, et al. Exposure to air pollution increases the risk of osteoporosis. *A Nationwide Longitudinal Study. Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(17):e733.
2. Bergin MH, Ghoroi C, Dixit D, Schauer JJ, Shindell DT. Large reductions in solar energy production due to dust and particulate air pollution. *Environ Sci Technol Lett*. 2017;4(8):339-44.
3. Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Francolira M, Torres-Jardón R, Peña-Cruz B, Palacios-López C, et al. Exposure to urban air pollution and bone health in clinically healthy six-year-old children. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013;64(1):23-34.
4. Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3893-9.
5. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyl JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child*. 2002; 87(2):111-3.
6. Looker AC, Melton LJ 3rd, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005–2006 compared with NHANES III. *J Bone Miner Res*. 2010;25:64-71.
7. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res*. 2007;22:781-8.
8. Nguyen TV. Air pollution: a largely neglected risk factor for osteoporosis. *Lancet Planet Health*. 2017;1(8):e311-2.
9. Prada D, Zhong J, Colicino E, Zanobetti A, Schwartz J, Dagincourt N, et al. Association of air particulate pollution with bone loss over time and bone fracture risk: analysis of data from two independent studies. *Lancet Planet Health*. 2017;1(8):e337-47.
10. Mazzucchelli R, Crespi Villarias N, Perez Fernandez E, Durban Reguera ML, Garcia-Vadillo A, Quiros FJ, et al. Short-term association between outdoor air pollution and osteoporotic hip fracture. *Osteoporos Int*. 2018;29: 2231-41.
11. Mazzucchelli R, Crespi-Villarías N, Pérez-Fernández E, Durbán Reguera ML, Guzón Illescas O, Quirós J, et al. Weather conditions and their effect on seasonality of incident osteoporotic hip fracture. *Arch Osteoporos*. 2018; 13:28.
12. Ormeño Illanes JC, Quevedo Lange-negger EI. Calidad del aire e incidencia de fractura osteoporótica de cadera en Chile. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2019;11(4):87-91.

Calidad del aire e incidencia de fractura osteoporótica de cadera en Chile

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000400002>

Ormeño Illanes JC¹, Quevedo Langenegger EI²

¹ Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. Concepción (Chile)

² Sección Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. Concepción (Chile)

Fecha de recepción: 23/07/2019 - Fecha de aceptación: 30/11/2019

Resumen

Objetivo: Estudios recientes muestran asociación entre la contaminación ambiental y el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. El objetivo de este estudio fue determinar si existe una asociación entre la contaminación ambiental con material particulado fino (MP_{2,5}) y la fractura osteoporótica de cadera.

Material y método: Estudio retrospectivo de incidencia. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) para evaluar la correlación entre la tasa de incidencia de altas hospitalarias por fractura de cadera osteoporótica en Chile y la concentración promedio anual de MP_{2,5} en los Servicios de Salud de Chile en el año 2017.

Resultados: Durante el año 2017 se produjeron 8.322 fracturas de cadera en adultos de 65 años o más, con una tasa por 100 mil habitantes de 216 y 567 para hombres y mujeres, respectivamente. No se encontró ninguna asociación entre contaminación ambiental y fractura de cadera en mujeres. Se encontró asociación directa muy débil entre la tasa de incidencia de fractura de cadera osteoporótica en hombres y la concentración anual de MP_{2,5} (r=0,074) por Servicios de Salud, siendo estadísticamente no significativa (p>0,05).

Conclusiones: No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la contaminación ambiental y la tasa de incidencia de altas hospitalarias por fractura de cadera osteoporótica en Chile.

Palabras clave: contaminación ambiental, material particulado, osteoporosis, cadera.

INTRODUCCIÓN

La contaminación ambiental se ha asociado con una variedad de enfermedades, destacando las cardiovasculares¹ y las respiratorias².

El monitoreo de la calidad del aire se ha orientado preferentemente al material particulado. Estas partículas se encuentran principalmente en zonas urbanas y provienen de centrales térmicas, procesos industriales, tráfico de vehículos, combustión residencial de leña para calefacción, carbón e incineradores industriales. El material particulado (MP) se clasifica según su diámetro, característica de la cual depende la intensidad de sus impactos: partículas de diámetro menores de 10 µg, conocidas como MP₁₀, y de diámetros inferiores a 2,5 µg, conocidas como MP_{2,5}. Las partículas de MP_{2,5}, al tener un menor diámetro, penetran hasta los alvéolos pulmonares e ingresan directamente al torrente sanguíneo, por lo que es el contaminante más dañino para la salud y el que genera mayores niveles de mortalidad prematura en la población, siendo el quinto factor de riesgo de mortalidad en el año 2015³. La exposición a

mayores concentraciones de MP_{2,5} causaron 4,2 millones de muertes y 103 millones de años de vida saludables perdidos (AVISA) a nivel mundial en el 2015, representando 7,6% de las muertes totales y 4,2% de los AVISA³. Las muertes a nivel mundial atribuibles al MP_{2,5} aumentaron de 3,5 millones en 1990 a 4,2 millones en 2015³.

Respecto a las enfermedades del sistema músculo esquelético, el material particulado se asocia a daño oxidativo e inflamación, lo que puede acelerar la pérdida de masa ósea y aumentar el riesgo de fracturas en los adultos mayores. Estudios realizados en Noruega muestran mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y sufrir una fractura osteoporótica en la población expuesta a mayores concentraciones de MP_{2,5}^{4,5}. Estudios recientes de Estados Unidos muestran que por cada 4,18 µg/m³ de incremento en el MP_{2,5} hay un aumento de 4,1% en las admisiones hospitalarias por fracturas óseas en los adultos mayores, y que concentraciones bajas de hormona paratiroidea en sangre se asocian a individuos que habitan áreas de mayor concentración de MP_{2,5}⁶.



Correspondencia: Erik Iván Quevedo Langenegger (equevedo@udec.cl)

En Chile, el $MP_{2,5}$ y otras variables de calidad del aire se miden diariamente en estaciones monitoras de calidad del aire. El año 2017, de las 31 estaciones de monitoreo con representatividad poblacional (que representan a más de 10 millones de habitantes de los 17,5 millones de habitantes que tiene Chile), 22 de ellas (69% del total) presentaron concentraciones superiores al valor habitual primario anual para $MP_{2,5}$ ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$)⁷. Ese mismo año, más de 8 millones de habitantes de Chile (cifras cercanas al 50% de la población) se vieron expuestas a concentraciones promedio de $MP_{2,5}$ superiores al valor habitual. En la zona central de Chile, donde hay más de 7 millones de habitantes, las concentraciones promedio de $MP_{2,5}$ llegan a las $29 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Hacia el sur de Chile las concentraciones aumentan considerablemente, siendo la ciudad de Coyhaique, que tiene alrededor de 61 mil habitantes, la ciudad más contaminada de Latinoamérica al estar expuesta a las mayores concentraciones promedio de $MP_{2,5}$ ($57 \mu\text{g}/\text{m}^3$)⁷.

El único estudio en Latinoamérica que evalúa la asociación entre la contaminación del aire y la patología osteoporótica se efectuó en Chile, analizando la asociación entre las altas hospitalarias desde el año 2005 al año 2011 y el material particulado, encontrándose que no hay asociación estadísticamente significativa entre la contaminación atmosférica y la incidencia promedio anual de fractura de cadera osteoporótica en Chile; sin embargo, se utilizaron los datos de algunas ciudades y no los datos correspondientes a los Servicios de Salud de Chile, por lo que gran cantidad de altas hospitalarias quedaron fuera del estudio⁸.

El objetivo de este estudio fue determinar si existe una asociación entre la contaminación del aire y la fractura osteoporótica de cadera en la población chilena.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de incidencia.

El Sistema Nacional de Servicios de Salud (SNSS) de Chile cuenta con 29 Servicios de Salud (SS) territoriales que tienen responsabilidades de acción sanitaria sobre territorios geográficos definidos.

Se utilizaron los registros del año 2017 del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), del Ministerio de Salud, del cual se obtuvo la cantidad de fracturas de cadera osteoporóticas por cada SS de Chile. Las fracturas de cadera corresponden al código S72 del CIE-10 (décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades), y se utilizaron las fracturas de cadera correspondientes a los adultos de 65 años o más, pues estas se atribuyen a la osteoporosis.

A partir de los registros del Instituto Nacional de Estadísticas (INE) se obtuvieron los datos de la población de 65 años y más por SS en el año 2017. Se utilizaron los datos de la cantidad de habitantes de 65 años o más por SS y la cantidad de fracturas de cadera en adultos de 65 años o más por SS para calcular la incidencia de fractura de cadera osteoporótica en cada SS.

Se utilizaron los datos del Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire (SINCA) para obtener el promedio anual de concentración de $MP_{2,5}$ (en $\mu\text{g}/\text{m}^3$) en cada SS. Debido a que no todos los servicios de salud tienen estaciones de monitoreo de $MP_{2,5}$ o no tienen registros validados para el año 2017, se excluyeron 8 de los 29 SS de Chile, que representan aproximadamente 3 millones de habitantes del país (17% de la población total de Chile).

Con el paquete estadístico SPSS 21.0 se midió el coeficiente de correlación de Pearson (prueba utilizada para medir el grado de relación de dos variables cuantitativas relacionadas linealmente) para evaluar la asociación entre la incidencia anual de fractura de cadera osteoporótica por SS y el promedio anual de concentración de $MP_{2,5}$ por SS en 21 de los 29 SS de Chile (que representan aproximadamente 14,5 de los 17,5 millones de habitantes del país, un 83% de este). Se utilizó un nivel de confianza de 95%, por lo que se consideran significativos los resultados con $p < 0,05$. Al interpretar el nivel de correlación, se considera una correlación perfecta un valor $r = 1$, una correlación muy fuerte $1 > r > 0,8$, una correlación fuerte con $0,8 > r > 0,6$, una correlación moderada con $0,6 > r > 0,4$, una correlación débil con $r > 0,2$, una correlación muy débil con $0,2 > r > 0$, y una correlación nula con $r = 0$.

El estudio tiene sus limitaciones, pues es retrospectivo y no valora los hábitos de salud de la población evaluada; sin embargo, al incluir la mayoría de los SS de Chile, utiliza gran parte de la población, y al incluir solamente los datos del año 2017, no presenta el sesgo de incluir población que cambió de dirección en los años evaluados.

RESULTADOS

En el año 2017 se produjeron 8.322 fracturas de cadera osteoporóticas en Chile para una población estimada de 17,5 millones, según el censo 2017. La tasa nacional de incidencia de fracturas de cadera osteoporótica fue de 415,4 por cada 100.000 adultos de 65 o más años, siendo inferior para hombres (215,9 por cada 100.000 hombres de 65 o más años) y superior para mujeres (566,8 por cada 100.000 mujeres de 65 o más años). El SS con mayor incidencia de fracturas de cadera osteoporótica es el SS de Iquique y Tarapacá, mientras que el SS con menor incidencia es el SS Metropolitano Oriente (Tabla 1).

En relación a la calidad del aire, esta se evaluó con las concentraciones anuales de $MP_{2,5}$ en cada SS. La medida habitual primaria anual para $MP_{2,5}$ es de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. De los 21 SS evaluados, 12 se encontraron con una exposición de concentraciones anuales promedio superiores a la medida habitual. El SS Aysén, de aproximadamente 110.000 habitantes, es el SS expuesto a las mayores concentraciones anuales promedio de $MP_{2,5}$ ($48,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$); mientras que el SS Magallanes, de aproximadamente 161.000 habitantes, es el SS con menores concentraciones anuales promedio de $MP_{2,5}$ ($5,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (Figura 1).

Respecto a la asociación entre la concentración promedio anual de $MP_{2,5}$ por SS y la tasa de incidencia anual de fracturas de cadera osteoporóticas por SS, analizando en hombres, mujeres y en ambos sexos: no se encontró asociación entre las variables, pues el coeficiente de correlación de Pearson (r) es muy débil $0,2 > r > 0$ (Tabla 2).

En el diagrama de dispersión para la incidencia de fractura de cadera osteoporótica por SS en función de la concentración promedio anual de $MP_{2,5}$ se puede apreciar la baja relación atribuible entre ambas variables, pues tanto el SS con menor concentración anual $MP_{2,5}$ (SS Magallanes: $5,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) como el SS con mayor concentración de $MP_{2,5}$ (SS Aysén: $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$) presentaron tasas de incidencia de fractura osteoporótica similares, 325 por cada 100.000 habitantes de 65 o más años en SS Magallanes comparado con 398 de SS Aysén (Figura 2).

Tabla 1. Promedio anual de concentraciones de material particulado fino MP_{2,5} e incidencia de fracturas de cadera en adultos de 65 años o más en cada Servicio de Salud (SS) durante 2017

	Promedio anual de concentraciones de (MP _{2,5}) en µg/m ³	Incidencia de fracturas por cada 100.000 habitantes de ≥65 años	Incidencia de fracturas por cada 100.000 hombres de ≥65 años	Incidencia de fracturas por cada 100.000 mujeres de ≥65 años
Chile	26,0	415,4	215,9	566,8
SS Arica y Parinacota	11,9	349,9	182,5	484,7
SS Iquique y Tarapacá	12,7	608,7	306,4	863,7
SS Antofagasta	8,4	374,1	202,6	505,8
SS Atacama	12,0	430,5	224,1	606,5
SS Coquimbo	13,5	559,5	258,0	802,0
SS Valparaíso - San Antonio	14,5	399,4	235,9	520,9
SS Viña Del Mar - Quillota	12,0	375,7	168,3	525,5
SS Metropolitano Norte	28,1	399,7	220,6	528,0
SS Metropolitano Occidente	27,9	406,7	210,3	556,1
SS Metropolitano Central	27,1	339,5	155,3	462,7
SS Metropolitano Oriente	21,7	201,6	94,3	269,4
SS Metropolitano Sur Oriente	25,1	348,4	194,9	458,6
SS O'higgins	24,8	371,8	199,7	521,0
SS Maule	22,9	410,7	157,9	483,7
SS Concepción	15,7	373,3	200,7	488,9
SS Araucanía Sur	34,1	423,3	253,0	557,9
SS Valdivia	33,7	431,6	245,7	580,9
SS Osorno	37,2	368,2	183,7	511,6
SS Reloncaví	29,9	310,6	173,6	425,9
SS Aysén	48,3	398,3	244,1	543,5
SS Magallanes	5,4	325,1	171,0	452,5

Figura 1. Promedio anual de concentraciones de material particulado fino (MP_{2,5}) en los Servicios de Salud de Chile en 2017

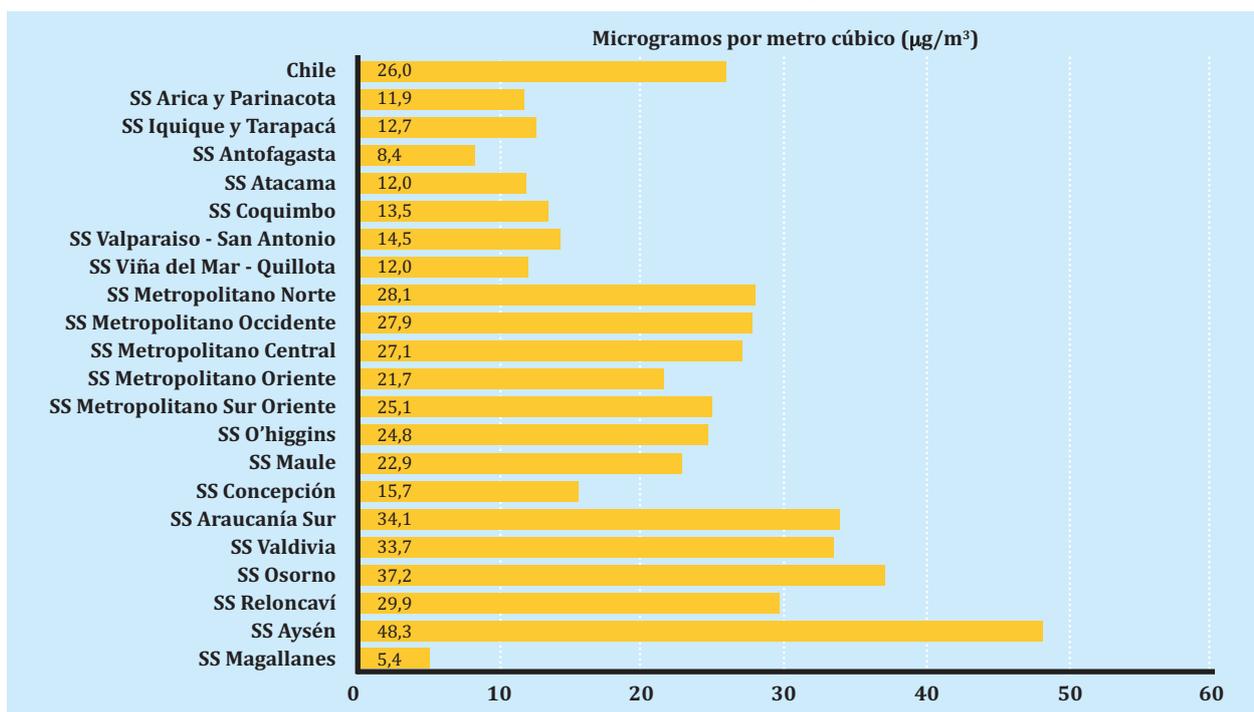
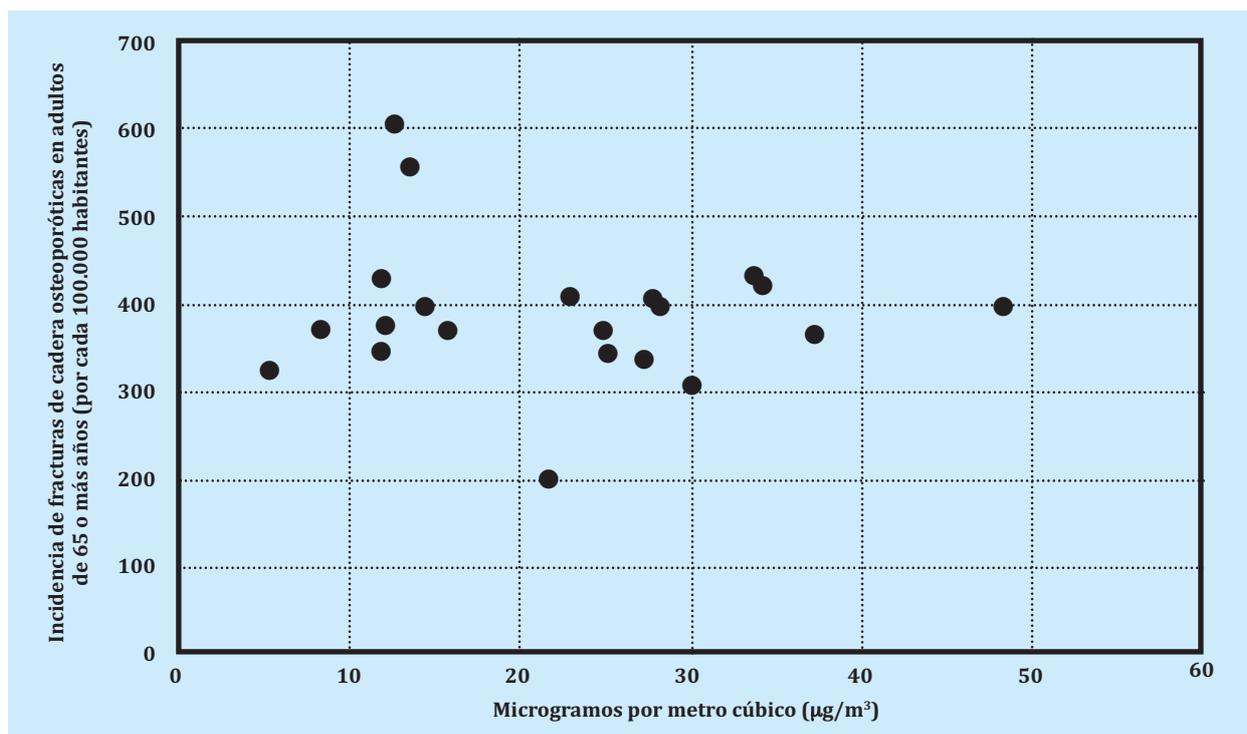


Tabla 2. Coeficiente de correlación de Pearson (r) entre incidencia de fractura de cadera osteoporótica y concentración anual de MP_{2,5} por Servicio de Salud, de acuerdo al género

	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
Promedio anual de concentraciones de MP _{2,5}	-0,114 (p>0,05)	0,074 (p>0,05)	-0,148 (p>0,05)

Figura 2. Diagrama de dispersión de incidencia de fracturas de cadera osteoporóticas totales por Servicio de Salud y concentración promedio anual de MP_{2,5} en cada uno de ellos



DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que evalúa la asociación entre contaminación del aire e incidencia de fractura osteoporótica de cadera en los SS de Chile, dado que en él se pudo abarcar la mayor parte de la población del país, a diferencia de un estudio previo en que solo se evaluó la contaminación ambiental en las principales ciudades de Chile⁸.

En nuestro análisis de más de 8.000 altas hospitalarias durante el año 2017 por fracturas osteoporóticas de cadera en Chile encontramos una asociación directa muy débil entre la tasa de incidencia por SS en hombres con la contaminación del aire por material particulado fino, y que no logró significación estadística.

Diddier Prada y cols. encontraron asociación entre la exposición prolongada al MP_{2,5} y la pérdida excesiva de hueso longitudinal. Ellos también encontraron que la población de áreas con mayor concentración de MP_{2,5} tienen mayor riesgo de sufrir una fractura osteoporótica⁶.

En 2 estudios realizados en Oslo (Noruega), se encontró asociación directa y estadísticamente significativa entre la contaminación ambiental, la densidad mineral ósea (DMO) total del cuerpo⁴ y la fractura del antebrazo⁵. No obstante, dado que parte de la población que sufre

fracturas osteoporóticas de cadera puede tener una DMO normal o en rango de osteopenia, para nuestro estudio decidimos evaluar la fractura de cadera osteoporótica en lugar de la DMO.

Un estudio en Taiwan encontró menores valores de DMO a mayores concentraciones de contaminantes ambientales⁹, con un riesgo relativo bajo, pero que es importante dado que gran parte de la población mundial se ve expuesta a aire contaminado. En este trabajo, la menor DMO fue asociada al impacto de los contaminantes ambientales a nivel óseo, dado que el hueso es una reserva de por vida para metales pesados. El plomo y otros metales tóxicos como el cadmio, mercurio y aluminio forman enlaces con el calcio de la hidroxiapatita, resultando así en un desecho biológico para toda la vida, pues más del 90% del plomo en el cuerpo humano se encuentra en los huesos y en los dientes¹⁰.

En conclusión, en nuestro análisis retrospectivo de más de 8.000 altas hospitalarias del año 2017 por fracturas osteoporóticas de cadera en Chile, no encontramos asociación entre la tasa de incidencia por SS con la contaminación del aire, representada por la concentración promedio anual de MP_{2,5}.



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

Bibliografía

1. Du Y, Xu X, Chu M, Guo Y, Wang J. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence. *J Thorac Dis.* 2016;8:E8-19.
2. Xing Y-F, Xu Y-H, Shi M-H, Lian Y-X. The impact of PM2.5 on the human respiratory system. *J Thorac Dis.* 2016;8:E69-74.
3. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1907-18.
4. Alvaer K, Meyer HE, Falch JA, Nafstad P, Søgaaard AJ. Outdoor air pollution and bone mineral density in elderly men—the Oslo Health Study. *Osteoporos Int.* 2007;18:1669-74.
5. Alver K, Meyer HE, Falch JA, Søgaaard AJ. Outdoor air pollution, bone density and self-reported forearm fracture: the Oslo Health Study. *Osteoporos Int.* 2010;21:1751-60.
6. Prada D, Zhong J, Colicino E, Zanobetti A, Schwartz J, Dagnicourt N, et al. Association of air particulate pollution with bone loss over time and bone fracture risk: analysis of data from two independent studies. *Lancet Planet Health.* 2017;1(8):e337-47.
7. Cuarto Reporte del Estado del Medio Ambiente, 2018. Ministerio del Medio Ambiente, Gobierno de Chile. <https://sinia.mma.gob.cl/wp-content/uploads/2019/01/Cuarto-reporte-del-medio-ambiente-compressed.pdf>.
8. Hananias F, Cordovier E, Arroyo C, Quevedo I. Influencia de la polución ambiental en la incidencia de fractura de cuello femoral. *Rev Chil Endocrinol Diabetes.* 2017;10(3):85-9.
9. Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Hwang BF, Chen CY, et al. Exposure to air pollution increases the risk of osteoporosis: a nationwide longitudinal study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94:e733.
10. Bellinger DC. The protean toxicities of lead: new chapters in a familiar story. *Int J Environ Res Public Health.* 2011; 8:2593-628.

Eficacia y seguridad a largo plazo del polimetilmetacrilato (PMMA) en pacientes osteoporóticos tratados mediante vertebroplastia percutánea

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000400003>

López-Herradón A¹, Piñera AR¹, Tomé F², Rodríguez-Arguisjuela MG¹, Saura PA³, Saura J³, Pérez-Higueras A⁴, Mahillo I⁵, De la Piedra C¹, Álvarez-Galovich L¹

1 Unidad de Patología de Columna. Servicio de Traumatología y Ortopedia. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

2 Unidad de Patología de Columna. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital General de Villalba. Madrid (España)

3 Servicio de Neurorradiología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

4 Servicio de Radiología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

5 Servicio de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

Fecha de recepción: 30/06/2019 - Fecha de aceptación: 16/11/2019

Trabajo premiado con una beca FEIOMM de Investigación Clínica 2016

Resumen

Objetivo: Actualmente, existen pocos datos sobre la influencia a largo plazo del polimetilmetacrilato (PMMA) en la integridad de los cuerpos vertebrales tras la vertebroplastia percutánea (VP). Resulta de interés investigar la posible relación entre esta técnica y la aparición con el tiempo de fenómenos de osteólisis o la fragmentación del cemento en las vértebras intervenidas.

El objetivo de este trabajo fue investigar si, a largo plazo, existe una pérdida de efectividad y/o seguridad de la VP con PMMA. **Material y métodos:** Se analizaron radiografías de pacientes intervenidos correspondientes al post-operatorio inmediato y al estudio radiológico más reciente (VP hace más de 15 años). Con ambos estudios radiológicos, describimos: la altura del cuerpo vertebral, la angulación de platillos y la presencia de osteólisis alrededor del cemento en el tiempo.

Resultados: Un total de 7 pacientes intervenidos mediante VP con PMMA hace 15 o más años accedieron a realizarse una nueva radiografía en nuestro Centro. Tras el análisis de sus imágenes post-operatorias (inmediatas y a 15 ó más años de la cirugía), no se observó en ninguna de las vértebras intervenidas pérdida de altura del cuerpo vertebral cementado, diferencias de angulación en los platillos, presencia de osteólisis alrededor del cemento o fragmentación del PMMA inyectado.

Conclusión: El PMMA inyectado en el cuerpo vertebral mantiene una situación estable en el tiempo (más de 15 años). No se observan cambios en la interfaz hueso-PMMA, osteólisis y/o cambios en la altura de los cuerpos vertebrales en los casos analizados.

Palabras clave: vertebroplastia, PMMA, cirugía de columna, fractura vertebral, osteoporosis, osteólisis.

INTRODUCCIÓN

La fractura vertebral (FV) constituye sin duda el tipo de rotura ósea más prevalente en los pacientes con baja masa ósea¹. Los datos epidemiológicos más recientes en la población española señalan una prevalencia cercana al 35% de FV en mujeres con más de 45 años de edad². En varones, la prevalencia a la edad de 50 años se estima 5 veces menor que la representada en la población femenina, aunque esta medida aumenta una vez alcanzados los 70 años³.

Las FV de origen osteoporótico (FVOs) son manejadas mediante tratamiento conservador, incluyendo habitualmente reposo, analgesia (en combinación con relajantes

musculares), ortesis y rehabilitación. Este tipo de tratamiento resulta crucial en las primeras semanas post-fractura, de manera que un seguimiento correcto del mismo suele resolver las FVOs de manera efectiva. Sin embargo, se estima que en un 10-35% de los pacientes surgen complicaciones derivadas de la propia fractura, como retraso en la unión ósea, aumento de la cifosis, aparición de alteraciones neurológicas o la aparición de pseudoartrosis (enfermedad de Kümmell). En estos escenarios los pacientes frecuentemente se vuelven refractarios al tratamiento conservador, tornándose el manejo de sus síntomas complicado y con tendencia a agravarse en el tiempo⁴.



Correspondencia: Luis Álvarez Galovich (LAlvarez@fjd.es)

En relación con estos pacientes refractarios al tratamiento conservador, la aparición durante las últimas décadas de técnicas mínimamente invasivas, como la vertebroplastia (VP) y la cifoplastia percutáneas, ha permitido una buena alternativa terapéutica tanto para el manejo de síntomas como para evitar complicaciones serias a largo plazo.

La VP consiste en la inyección de cemento de polimetilmetacrilato (PMMA) en el interior del cuerpo vertebral fracturado, con el objetivo inmediato de frenar el colapso de la vértebra, aumentar su resistencia y conseguir la desaparición del dolor asociado a la fractura⁵.

Los nuevos cementos disponibles para uso en cementoplastias requieren ser preparados en una *ratio* monómero/polímero altamente específica que evite alteraciones en la viscosidad de la mezcla final. Este factor resulta crucial tanto para una correcta polimerización como para la aplicación del propio cemento, ya que es durante esta fase cuando la mezcla se inyecta en las vértebras afectadas del paciente. Gracias a la mejora de sus propiedades en los últimos años, las nuevas mezclas de cemento minimizan las fugas de material desde los cuerpos y reducen el efecto térmico sobre el hueso sano circundante a la fractura. Así, el PMMA resulta más efectivo en la reparación de la FVO a la vez que seguro^{6,7}.

Si bien varios estudios demuestran esta eficacia y seguridad de la VP a corto plazo⁸⁻¹², encontramos un amplio campo por explorar en cuanto a si estas son mantenidas a lo largo del tiempo.

El presente trabajo representa el primer estudio que evalúa el estado óseo de vértebras osteoporóticas fracturadas que fueron cementadas mediante VP y que cuentan con un seguimiento ≥ 15 años. El objetivo principal de este estudio pretende evaluar a largo plazo la integridad ósea de las vértebras intervenidas, contribuyendo de este modo a esclarecer la seguridad y eficacia de la técnica pasado el tiempo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

Presentamos una serie de 7 casos clínicos en los que se analiza su seguimiento postquirúrgico de manera descriptiva. Se trata de un estudio unicéntrico, llevado a cabo en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD) de Madrid (España) con aprobación del Comité Ético del mismo hospital. Así, para la realización del mismo, se confirma el seguimiento y cumplimiento de las normas éticas estándar recogidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores revisiones (Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000, Seúl 2008 y Fortaleza 2013)¹³.

La selección de la población de estudio se realizó a través de una base de datos perteneciente a la Unidad de Patología de Columna (UPC-FJD), donde por práctica clínica habitual se recoge información y otros datos clínicos de interés de aquellos pacientes intervenidos mediante VP. Como criterios de cribado se seleccionaron dentro de esta base de datos a pacientes con diagnóstico de FVO y con seguimiento postquirúrgico ≥ 15 años que, además, cumplieran otra serie de criterios adicionales que describimos a continuación.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios a cumplir para la inclusión dentro de la población de estudio comprendieron: haber alcanzado la mayoría de edad con independencia de género; valores de densitometría ósea (DXA columna) compatibles con osteoporosis u osteopenia; diagnóstico de FVO, fracaso

de tratamiento conservador reportado en la historia clínica; intervención mediante VP percutánea únicamente realizada por cirujanos de la UPC-FJD; y ser pacientes que contaran con un seguimiento clínico y radiológico a los 15 o más años post-cirugía ($PO \geq 15a$).

Así mismo, fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que, aun cumpliendo los criterios anteriormente mencionados, presentaran FV de cualquier etiología no osteoporótica o dudosa, hubieran presentado infección o cualquier otro tipo de complicación post-quirúrgica y/o hubieran sido intervenidos posteriormente mediante instrumentación (artrodesis vertebral instrumentada).

Variables de estudio y análisis de imágenes

Los datos relativos a las variables de estudio: sexo, edad en el momento de la cirugía, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), valores de *T-score*, número de FVOs, abordaje quirúrgico, nivel vertebral de cementación (cervical, torácico, lumbar), presencia de focos de osteólisis y presencia de material fragmentado fueron extraídos de la base de datos perteneciente a la UPC-FJD. Todas estas variables se documentaron y almacenaron en formato electrónico, creando un fichero de datos propiedad de la UPC-FJD. Cada conjunto de datos se registró en relación a un código aleatorio que se asignó a cada paciente garantizando así la confidencialidad de sus datos¹⁴.

Radiólogos del Servicio de Neurorradiología (FJD) realizaron un análisis de las imágenes de cada paciente correspondientes al post-operatorio inmediato (PO) (soporte en papel radiográfico) y al $PO \geq 15a$ (exportadas mediante el software informático Surgimap®). Este análisis estuvo dirigido a la búsqueda de alteraciones óseas vertebrales, focos de osteólisis alrededor del material y/o casos de PMMA fragmentado. Se realizaron, además, mediciones de las alturas (anterior, media y posterior) y la angulación de los platillos de cada una de las vértebras intervenidas.

Análisis estadístico

El programa estadístico IBM SPSS Statistics 25.0 fue utilizado para el cálculo de las medianas, mínimos, máximos y rangos intercuartílicos (parámetros descriptivos) de las variables cuantitativas edad e IMC.

RESULTADOS

Tras realizar una revisión en la base de datos de la UPC-FJD, obtuvimos un total de 69 registros correspondientes a pacientes intervenidos mediante VP en nuestro hospital con una antigüedad de 15 o más años. De este total de casos, constatamos 26 pérdidas de seguimiento (38% respecto al total de registros) al no poder contactar con estos pacientes ni conocer su estado actual. Sin embargo, se estableció contacto con un total de 43 pacientes o familiares de los mismos, que nos permitieron conocer un total de 30 casos de *exitus* (70%) y 13 casos de pacientes aún vivos (30%) (Figura 1). Entre los pacientes vivos, 7 de ellos accedieron a acudir a nuestras instalaciones para realizarse una nueva radiografía, resultando estas imágenes como los estudios radiológicos más recientes y correspondientes al $PO \geq 15a$ de seguimiento tras la VP. De este modo, finalmente obtuvimos una serie de 7 casos de pacientes intervenidos por VP con un seguimiento radiológico de 15 ó más años.

Esta serie de casos se compuso de 6 mujeres y 1 varón caucásicos cuya mediana de edad en el momento de la cirugía se situó en los 67 años (mín=62; máx=87, rango intercuartílico=18). El IMC pre-operatorio presentó una mediana de 26,67 (mín=18,36; máx=31,96, rango inter-

cuartílico=5,21) (Tabla 1). Todos los pacientes de esta serie presentaron antes de la cirugía valores de *T-score* compatibles con osteoporosis u osteopenia.

Además, en todos los casos la FVO intervenida fue de nivel único (nº total de niveles intervenidos dentro de la serie de casos=7), habiendo resultado ineficaz el tratamiento conservador previo a la cirugía (Tabla 1).

Cirujanos de la UPC-FJD realizaron las correspondientes intervenciones quirúrgicas, con abordaje uniportal en 5 casos y biportal en 2 casos. Las vértebras intervenidas fueron en 4 casos torácicas: T7, T11 y T12 (2 casos de esta última) y en 3 casos lumbares: L3, L4 y L5.

Las mediciones realizadas por el equipo de neurorradiólogos de la FJD, permitieron establecer que no existían diferencias clínicamente significativas en las alturas de los cuerpos vertebrales (pared anterior, media o posterior) de los pacientes comparando los momentos PO y PO \geq 15a (Tabla 2).

Del mismo modo, exceptuando el caso 5, en el que no se pudieron realizar las mediciones correspondientes, el resto de casos tampoco registró diferencias en la angulación de los platillos de las vértebras intervenidas comparando sus valores PO y PO \geq 15a (Tabla 2).

Además, en ningún caso se produjeron fracturas y/o pérdidas de altura en segmentos adyacentes a la fractura original (un único caso registró una nueva fractura no adyacente) ni tampoco se observaron fenómenos de osteólisis alrededor del PMMA inyectado o fragmentación del mismo en las imágenes analizadas correspondientes al PO \geq 15a (Tabla 2, Figura 2).

DISCUSIÓN

Las FVOs constituyen la fractura simple más común en todo el mundo. De hecho, en nuestro país, la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) aportó datos en 2017 que documentan una incidencia 3 veces superior de este tipo de fractura frente a las fracturas de cadera¹⁵.

Líneas de investigación recientes han demostrado que, además de la osteoporosis, factores como una edad avanzada, un IMC elevado y/o las fracturas en niveles torácicos (especialmente en la unión toracolumbar) se relacionan de manera significativa con el fracaso del tratamiento conservador^{16,17}. De acuerdo a la práctica clínica realizada en nuestro Centro, podemos establecer una tasa de fallo del tratamiento conservador en el manejo de las FVOs agudas en torno al 15%. Este dato se asemeja al reportado por algunos autores que lo sitúan cerca de un 20% atendiendo al tipo concreto de FV¹⁸. En la serie de 7 pacientes que presentamos, todas las mujeres fueron intervenidas en edad postmenopáusica avanzada, mientras que el paciente varón intervenido era octogenario. Además, 3 pacientes presentaron valores de IMC compatibles con sobrepeso y 1 con obesidad. En cuanto al nivel vertebral intervenido, 4 pacientes presentaban fracturas en vértebras torácicas, de las cuales en 2 casos coincidían ser la T12 (unión toracolumbar). Estos datos contribuirían a apoyar la relación existente entre los factores de riesgo mencionados anteriormente y el fracaso del tratamiento conservador en sus fracturas.

Figura 1. Gráfico resumen de la población de estudio. De un total de 69 pacientes intervenidos mediante VP hace 15 ó más años en nuestro hospital, se logra contactar con un total de 43 pacientes/familiares (62% respecto al total). Tras constatar un 70% de casos de *exitus*, se invita al 30% restante (13 pacientes) a acudir al hospital para realizarse un nuevo estudio radiológico (PO \geq 15 años). Finalmente, 7 pacientes aceptan y forman la serie de casos en la que se basa el estudio

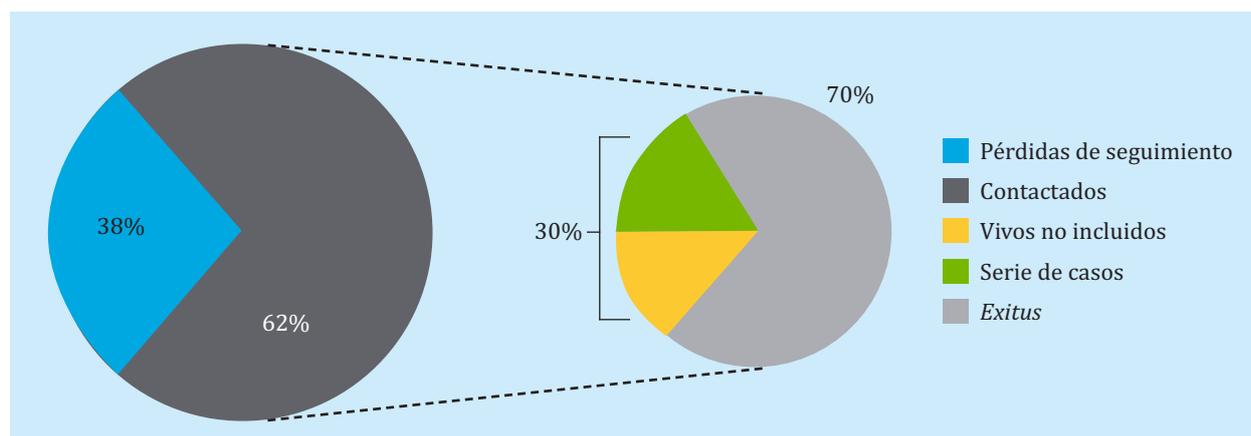


Tabla 1. Datos demográficos de la serie de 7 pacientes intervenidos hace 15 ó más años mediante VP en la UPC-FJD

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Edad Qx (años)	82	64	65	62	69	67	87
Sexo (M/F)	M	F	F	F	F	F	F
Raza	Caucásica						
IMC	18,36	31,96	22,26	23,61	26,84	27,47	26,67
DXA columna (<i>T-score</i>)	-2,3	-2,0	-2,1	-3,2	-2,1	-2,0	-2,8

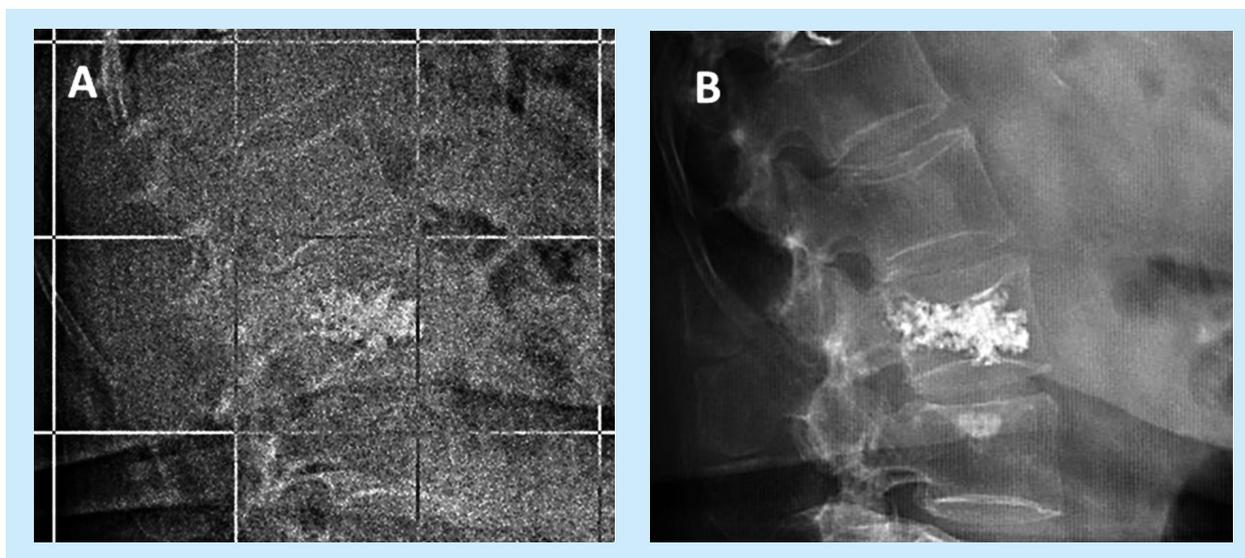
Edad Qx: edad a la cirugía; M: masculino; F: femenino; IMC: índice de masa corporal; DXA: *dual energy x-ray absorptiometry*.

Tabla 2. Caracterización de la VP, medidas vertebrales PO y PO ≥15a y datos relativos a la presencia de focos de osteólisis/fragmentación del PMMA de la serie de 7 pacientes intervenidos

	Caso 1		Caso 2		Caso 3		Caso 4		Caso 5		Caso 6		Caso 7	
Nivel cementado	T11		T12		L5		L4		L3		T7		T12	
Abordaje Qx (U/B)	U		U		U		U		U		B		B	
Altura cuerpo vertebral (mm)	PO	PO ≥15a												
	10	10,1	28,2	25,3	26	26	27	26,8	21	20,2	20,1	19,7	20	19,9
Pared anterior	10	10,1	28,2	25,3	26	26	27	26,8	21	20,2	20,1	19,7	20	19,9
Pared media	13	12,8	27,6	25,2	26	26,5	27	26,8	20	19,2	22	22	26	25,8
Pared posterior	32	31,6	33,1	31,1	31	29,9	30	29,8	27	26,2	29	28,3	33	33,8
Angulación platillos (°)	PO	PO ≥15a												
	28	28	6	5	4	4	2	2	-	-	11	11	18	18
Local	28	28	6	5	4	4	2	2	-	-	11	11	18	18
Regional	27	27	3	3	18	18	1	1	-	-	24	24	32	32
Alteraciones óseas/PMMA (SÍ/NO)	PO	PO ≥15a												
	NO	NO												
Fx segmento adyacente	NO	NO												
Focos de osteólisis	NO	NO												
PMMA fragmentado	NO	NO												

T: vértebra torácica; L: vértebra lumbar; abordaje QX: abordaje quirúrgico; U: uniportal; B: biportal; PO:post-operatorio inmediato; PO≥15a: post-operatorio a los 15 o más años de seguimiento; Fx: fractura.

Figura 2. Estabilidad y ausencia de fragmentación del PMMA tras 15 años post-VP. Imágenes radiológicas del PO inmediato (A) y PO ≥15a (B) tras la VP de uno de los pacientes incluidos en la serie de casos (Caso 1)



A partir de los 65 años, especialmente en mujeres, se alcanza el nivel máximo de prevalencia de FVOs en población española. De este modo, nuestro estudio representa de manera acertada esta situación con la serie de casos analizada. El perfil de los pacientes reclutados se encontraría dentro de un grupo de población que, por sus características demográficas y fisiológicas, se halla en riesgo de sufrir una FVO.

Ante una FVO con sintomatología no manejable por tratamiento conservador, la VP surge como opción efectiva en la mejora del dolor, del estatus funcional y de la calidad de vida del paciente, incluso en aquellos de edad avanzada¹⁹⁻²².

La VP es un procedimiento cuya seguridad y efectos inmediatos se encuentran bien documentados en la literatura²³⁻²⁷. Sin embargo, hasta el momento, existen muy pocos datos que continúen evidenciando la efectividad y la seguridad de esta técnica a largo plazo^{28,29}. De hecho, los períodos de seguimiento post-cirugía publicados no suelen superar los 2 años⁹⁻¹².

De acuerdo a los últimos datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) actualizados en 2018, la esperanza de vida de la población española se sitúa en 83 años teniendo en cuenta ambos sexos³⁰. Este incremento en el envejecimiento de la población nos obliga a disponer de

nueva información que permita evidenciar la VP como una técnica segura también a más largo plazo.

Además, existe cierta controversia entre autores en cuanto a una posible relación existente entre la realización de VP y la aparición con el tiempo de nuevas FVs³¹⁻³³. Este motivo justifica la realización de análisis, como el que presentamos en este estudio, donde se registren seguimientos post-cirugía mucho más extensos en el tiempo.

En los 7 casos presentados, los pacientes mostraron estabilidad en los cuerpos vertebrales intervenidos a nivel de las paredes anterior, media y posterior habiendo transcurrido 15 ó más años desde la cirugía. Existen algunos datos publicados que asocian cambios en la angulación de los platillos tras una FV como factor de riesgo en cuanto a la aparición de nuevas FVs^{31,34}. En nuestra serie de pacientes analizada no existieron diferencias clínicamente significativas en dicha angulación transcurridos 15 ó más años desde la cirugía, lo que podría justificar junto a otros factores como el mantenimiento de tratamiento osteoporótico que estos pacientes no hayan sufrido nuevas FVs en segmentos adyacentes.

La respuesta local del huésped ante el PMMA ha sido estudiada como fenómeno a largo plazo principalmente en casos de implantación de prótesis totales de cadera (PTCs). En este tipo de prótesis con cementación periprotésica, resulta común el desarrollo de una respuesta inflamatoria por parte del hueso circundante ante el cemento del implante. Esta reacción se derivaría, entre otras causas, como consecuencia del proceso exotérmico durante el fraguado y a la liberación de partículas de PMMA que aparecen por desgaste ante la compresión ejercida por el propio movimiento³⁵.

A diferencia del PMMA de las PTCs, en la VP el cemento se halla interdigitado en el hueso trabecular, sin

exponerse a fuerzas directas de compresión. Ésta puede ser la causa por la que, tal y como presentamos en nuestra serie de casos, no se observe fragmentación de PMMA ni fenómenos de osteólisis en el PO \geq 15a.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas formulaciones de PMMA como, por ejemplo, sin temperatura de fraguado o recubiertos con osteoblastos³⁶⁻³⁸. De acuerdo a los datos publicados, estos nuevos cementos no parecen tener efectos mucho más beneficiosos o mayor eficacia que el PMMA convencional frente a una FVO. En un momento donde existe una grave preocupación por el gasto sanitario, no parece lógico incrementar dicho gasto en otros PMMAs ni tampoco en técnicas más costosas como cifoplastias con balón sin datos clínicos que claramente lo avalen³⁹. Además, tal y como presentamos, en nuestro Centro observamos que el 70% de los pacientes intervenidos hace 15 ó más años fueron *exitus* por causas no relacionadas con su FVO, mientras que aquellos que continuaban vivos presentaron estabilidad del PMMA inyectado transcurrido este tiempo.

El presente estudio describe la experiencia de un grupo pequeño de pacientes (n=7 de 13 disponibles) con un diagnóstico similar. Debido a la limitación en su número de casos no existe posibilidad de realizar estadística de tipo inferencial, aunque sí descriptiva.

CONCLUSIÓN

Este trabajo constituye la primera evidencia de la VP como técnica segura y eficaz en pacientes con un seguimiento de 15 ó más años tras la intervención. El PMMA mantuvo estable tanto las alturas (anterior, media y posterior) como la angulación vertebrales, además de no originar fenómenos de osteólisis ni observarse fragmentación del material a largo plazo.



Conflicto de intereses: Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Griffith JF. Identifying osteoporotic vertebral fracture. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(4):592-602.
- Herrera A, Mateo J, Gil-Alvaroba J, Lobo-Escolar A, Artigas JM. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45. *Maturitas.* 2015;80(3):288-95.
- Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Pariente E, Castillo J, Prieto-Alhambra D, et al. Prevalence of vertebral fracture and densitometric osteoporosis in Spanish adult men: The Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab.* 2018; 36(1):103-10.
- Funayama T, Tsukanishi T, Abe T, Kumagai H, Izawa S, Noguchi H, et al. Prediction of treatment resistance in conservative treatment of osteoporotic vertebral fractures using lateral plain dynamic loading radiographs. *J Spine.* 2017;6(6):1000404.
- Deramond H, Depriester C, Toussaint P, Galibert P. Percutaneous vertebroplasty. *Semin Musculoskelet Radiol.* 1997;1(2): 285-96.
- Bardaji S, Borrós S. New developments in vertebroplasty materials. *Afinidad.* 2018;75(583):165-74.
- Lv Y, Li A, Zhou F, Pan X, Liang F, Qu X, et al. A novel composite PMMA-based bone cement with reduced potential for thermal necrosis. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015;7(21):11280-5.
- Leali PT, Solla F, Maestretti G, Balsano M, Doria C. Safety and efficacy of vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: a prospective multicenter international randomized controlled study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016;13(3):234-6.
- Kotwica Z, Saracen A. Early and long-term outcomes of vertebroplasty for single osteoporotic fractures. *Neurol Neurochir Pol.* 2011;45(5):431-5.
- Thillainadesan J, Schlaphoff G, Gibson KA, Hassett GM, McNeil HP. Long-term outcomes of vertebroplasty for osteoporotic compression fractures. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010;54(4):307-14.
- Tanigawa N, Kariya S, Komemushi A, Nakatani M, Yagi R, Kohzai M, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fractures: long-term evaluation of the technical and clinical outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(6):1415-8.
- Zuo XH, Zhu XP, Bao HG, Xu CJ, Chen H, Gao XZ, et al. Network meta-analysis of percutaneous vertebroplasty, percutaneous kyphoplasty, nerve block, and conservative treatment for nonsurgery options of acute/subacute and chronic osteoporotic-vertebral compression fractures (OVCFs) in short-term and long-term effects. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11544.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013).
- Jefatura del Estado. Sección I. Disposiciones Generales. *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.* BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999, pps:43088-43099.
- Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG). Nota de prensa de Salud [citada el 23 de Feb de 2017]. En España la osteoporosis afecta a 3,5 millones de personas (Disponible en: <https://www.segg.es/institucional/2017/02/23en-espa%C3%B1a-la-osteoporosis-afecta-a-3-millones-y-medio-de-personas>).
- Zhang J, He X, Fan Y, Du J, Hao D. Risk factors for conservative treatment failure in acute osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs). *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):24.
- Muratore M, Ferrera A, Masse A, Bistolfi A. Osteoporotic vertebral fractures: predictive factors for conservative treatment failure. A systematic review. *Eur Spine J.* 2018;27(10):2565-76.
- Shen J, Xu L, Zhang B, Hu Z. Risk factors for the failure of spinal burst fractures treated conservatively according to the thoracolumbar injury classification and severity score (TLICS): A retrospective cohort trial. *Plos One.* 2015;10(8):e0135735.
- Zhu RS, Kan SL, Ning GZ, Chen LX, Cao ZG, Jiang ZH, et al. Which is the best treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: balloon kyphoplasty, percutaneous vertebroplasty, or non-surgical treatment? A Bayesian network meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2019; 30(2):287-98.
- Cheng J, Muheremu A, Zeng X, Liu L, Liu Y, Chen Y. Percutaneous vertebroplasty vs balloon kyphoplasty in the treatment of newly onset osteoporotic vertebral compression fractures. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(10):e14793.
- Clarençon F, Fahed R, Gabrieli J, Guermazi Y, Cormier E, Molet-Benhamou L. Safety and clinical effectiveness of percutaneous vertebroplasty in the Elderly (≥ 80 years). *Eur Radiol.* 2016;26(7): 2352-8.
- Nasuto M, Falcone M, Strizzi V, Florio, Lauriola W, Ciccarese G. Vertebroplasty in elderly patients: A clinical effectiveness analysis. *Curr Radiol Rep.* 2018;6:30.
- Traquilli P, Solla F, Maestretti G, Balsano M, Doria C. Safety and efficacy of vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: a prospective multicenter international randomized controlled study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016;13(3): 234-6.
- Clark W, Bird P, Gonski P, Diamond TH, Smerdely P, McNeil HP, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016; 388(10052):1408-16.
- Kamei S, Noguchi T, Shida Y, Okafuji T, Yokoyama K, Uchiyama F, et al. The safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty for patients over 90 years old. *Jpn J Radiol.* 2019;37(2):178-85.
- Xie L, Zhao ZG, Zhang SJ, Hu YB. Percutaneous vertebroplasty versus conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: An updated meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017; 47:25-32.
- Alvarez L, Alcaraz M, Pérez-Higueras A, Granizo JJ, de Miguel I, Rossi RE, et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. *Spine.* 2006;31(10):1113-8.
- Xu BS, Hu YC, Yang Q, Xia Q, Ma XL, Ji N. Long-term results and radiographic findings of percutaneous vertebroplasties with polymethylmethacrylate for vertebral osteoporotic fractures. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(16):2832-6.
- Kim JH, Yoo SH, Kim JH. Long-term Follow-up of percutaneous vertebroplasty in osteoporotic compression fracture: minimum of 5 years follow-up. *Asian Spine J.* 2012;6(1):6-14.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). España en cifras 2018. (Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/espa_cifras/2018/index.html).
- Lee HJ, Park J, Lee IW, Yi JS, Kim T. Clinical, radiographic, and morphometric risk factors for adjacent and remote vertebral compression fractures over a minimum follow-up of 4 years after percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: Novel three-dimensional voxel-based morphometric analysis. *World Neurosurg.* 2019;125: e146-57.
- Borensztein M, Camino Willhuber GO, Posadas Martínez ML, Gruenberg M, Sola CA, Velan O. Analysis of risk factors for new vertebral fracture after percutaneous vertebroplasty. *Global Spine J.* 2018;8(5):446-52.
- Li H, Yang DL, Ma L, Wang H, Ding WY, Yang SD. Risk factors associated with adjacent vertebral compression fracture following percutaneous vertebroplasty after menopause: a retrospective study. *Med Sci Monit.* 2017;23:5271-6.
- Han S, Jang IT. Analysis of adjacent fractures after two-level percutaneous vertebroplasty: is the intervening vertebral body prone to re-fracture? *Asian Spine J.* 2018;12(3):524-32.
- Koulouvaris P, Ly K, Ivashkiv LB, Bostrom MP, Nestor BJ, Sculco TP, et al. Expression profiling reveals alternative macrophage activation and impaired osteogenesis in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res.* 2008;26(1):106-16.
- Aghyarian S, Hu X, Lieberman IH, Kosmopoulos V, Kim HK, Rodrigues DC. Two novel high performing composite PMMA-CaP cements for vertebroplasty: An ex vivo animal study. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2015;50:290-8.
- Tai CL, Lai PL, Lin WD, Tsai TT, Lee YC, Liu MY, et al. Modification of mechanical properties, polymerization temperature, and handling time of polymethylmethacrylate cement for enhancing applicability in vertebroplasty. *Biomed Res Int.* 2016;2016: 7901562.
- Goñi I, Rodríguez R, García-Arnáez I, Parra J, Gurruchaga M. Preparation and characterization of injectable PMMA-strontium-substituted bioactive glass bone cement composites. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018;106(3):1245-57.
- Li CS, Chang CS, Liao WJ. Long-term follow-up study of osteoporotic vertebral compression fracture treated using balloon kyphoplasty and vertebroplasty. *J Neurosurg Spine.* 2015;23(1):94-8.

Impacto funcional de polimorfismos del gen de la esclerostina sobre la metilación de ADN y la expresión génica

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000400004>

Del Real A¹, Sañudo C¹, García-Ibarbia C¹, Santurtún A², Zarrabeitia MT², Pérez-Núñez MI³, Laguna E³, López-Delgado L¹, Fernández AF⁴, Fraga MF⁵, Riancho JA¹

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

2 Departamento de Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander (España)

3 Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Universidad de Cantabria. Santander (España)

4 Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias - Hospital Universitario Central de Asturias (ISPA-HUCA). Fundación para la Investigación Biosanitaria de Asturias (FINBA). Asturias (España)

5 Laboratorio de Epigenética del Cáncer. Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA). Centro de Investigación de Nanomateriales y Nanotecnología - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CINN-CSIC). Universidad de Oviedo. Asturias (España)

Fecha de recepción: 10/07/2019 - Fecha de aceptación: 16/11/2019

Trabajo remitido como prestación de la beca para asistir al 40º Congreso de la ASBMR (Montréal, 2018)

Resumen

Introducción: Varios estudios de barrido genómico (GWAS) y otros focalizados en el gen de la esclerostina (SOST) han encontrado que algunos polimorfismos de SOST se asocian con la masa ósea y el riesgo de fracturas. El objetivo de este estudio fue analizar la relevancia funcional de ciertos polimorfismos de la región promotora de SOST, en relación con la expresión y la metilación de dicho gen.

Material y método: Para ello, se determinaron los alelos de los polimorfismos rs851054, rs851056, rs10534024, rs1234612 y se analizó la metilación de ADN de 33 muestras de suero y de hueso, procedentes de pacientes intervenidos para colocar una prótesis de cadera, mediante pirosecuenciación tras conversión con bisulfito. Además, en el hueso se estudió la expresión de SOST. Por último, se clonaron diferentes alelos del promotor de SOST en vectores reporteros dobles con el gen de la luciferasa bajo dicho promotor y el gen de la fosfatasa alcalina bajo un promotor constitutivo.

Resultados: El análisis de metilación de la región promotora de SOST en ADN libre en suero y en ADN de hueso no reveló diferencias estadísticamente significativas en relación con los alelos de los polimorfismos analizados ($p > 0,05$). Sin embargo, las transfecciones con los vectores reporteros mostraron una elevada actividad transcripcional, independientemente del vector utilizado.

Conclusión: No hemos encontrado una asociación clara entre los distintos alelos y la metilación de ADN de la región promotora del gen SOST. Son necesarios más estudios para determinar los efectos funcionales de los polimorfismos sobre la metilación y expresión del gen de SOST y los efectos sobre la masa ósea.

Palabras clave: ADN libre en suero, metilación de ADN, polimorfismos, esclerostina, osteoporosis, regulación génica.

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y estudios de asociación de genes candidatos han encontrado algunos polimorfismos bialélicos (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) en el gen SOST, que codifica la esclerostina, asociados con la densidad mineral ósea (DMO) y la predisposición a fracturas¹⁻⁴. Sin embargo, se desconoce el mecanismo responsable de esa asociación. Entre los mecanismos generales por los que las variantes genéticas predisponen a las enfermedades complejas se encuentran los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, que modulan la transcripción de genes de forma directa (localmente) o indirecta (remotamente)⁵. En este sentido, cabe

destacar que la metilación del promotor de SOST está inversamente relacionada con la actividad transcripcional, es decir, con los niveles de expresión, de este gen⁶.

La metilación de ADN es una marca epigenética, que consiste en la adición de un grupo metilo en la posición 5' del anillo de citosina, generalmente en citosinas que preceden a la guanina, formando los denominados sitios CpG. Los sitios CpG se distribuyen a lo largo de todo el genoma y son abundantes en algunas regiones específicas, como los promotores, denominadas islas CpG. Los niveles de metilación de los sitios y/o islas CpG tienen perfiles específicos de acuerdo con el tejido de origen y modulan la expresión de genes en muchos tejidos, incluido el hueso⁷⁻¹⁰.



Correspondencia: José A. Riancho Moral (jose.riancho@unican.es)

El ADN libre circulante (*cell free DNA*, cfDNA) está presente en fluidos, como la orina, el líquido sinovial, el plasma o el suero, y es un biomarcador molecular interesante porque es fácil de obtener sin utilizar procedimientos invasivos¹¹. Por ejemplo, es un biomarcador muy estudiado en tumores, ya que la cantidad de cfDNA aumenta con la presencia de estos. Además, los tumores acumulan mutaciones específicas, que permiten diferenciarlos de otras cadenas de ADN con distinto origen^{12,13}. El cfDNA es, por tanto, un marcador prometedor para la detección, el diagnóstico, el pronóstico, el seguimiento y el tratamiento futuros de diversas enfermedades¹⁴.

Previamente, hemos demostrado ciertos patrones específicos de metilación del ADN de osteoblastos y de células madre mesenquimales (hMSCs) en la osteoporosis. Estas regiones diferencialmente metiladas están enriquecidas en genes asociados a la diferenciación celular, en el caso de las hMSCs¹⁵, y en la formación del esqueleto en el caso de los osteoblastos¹⁶. Específicamente, hemos comprobado previamente que el grado de metilación del promotor de SOST regula la expresión génica en osteoblastos. En esa línea, la desmetilación induce la expresión de SOST, incluso en células en las que normalmente este gen está reprimido^{17,18}.

El objetivo de este estudio fue determinar la metilación del ADN en el promotor de SOST en ADN de hueso y en ADN libre en suero y la posible relación con algunos polimorfismos previamente asociados con la DMO. Además, estudiar los efectos de dichos polimorfismos sobre la expresión de la esclerostina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes

Se obtuvieron las cabezas femorales de 33 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera por fractura osteoporótica (FRX; n=15) o artrosis (OA; n=18). Se excluyeron los pacientes con osteoporosis secundaria, artrosis secundaria o fracturas debidas a traumatismos de alta energía, con edades comprendidas entre 61 y 91 años. De cada paciente, se obtuvieron muestras de tejido óseo, sangre y suero. El suero se utilizó para aislar ADN libre y estudiar la metilación del promotor de esclerostina. La sangre se utilizó para la obtención de ADN genómico con el objetivo de analizar los polimorfismos de interés.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de Cantabria y los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Aislamiento de ADN

Las muestras de hueso trabecular de la parte central de las cabezas femorales se obtuvieron con un trócar. Se congelaron instantáneamente con nitrógeno líquido y se homogeneizaron con un politrón en tampón de lisis y proteinasa K. Después de una incubación toda la noche a 55°C, se extrajo el ADN con fenol:cloroformo:alcohol isoamílico, según se ha publicado previamente¹⁶. El ADN libre en suero se obtuvo de dos alícuotas de 1 ml de suero, procedimiento doble realizado en paralelo (2 ml de suero por paciente para el análisis). A cada alícuota, en un tubo falcon de 15 ml, agregamos 500 µl de tampón de lisis (Tris-HCl, EDTA, acetato de sodio y SDS) y 5 µl de proteinasa K (20 mg/ml). La mezcla se incubó durante 1 hora en un baño de agua a 56°C. El aislamiento del ADN se realizó, al igual que con el hueso, por el procedimiento con fenol:cloroformo:alcohol isoamílico. El

pellet (no visible) se dejó secar a temperatura ambiente y se resuspendió con 20 µl de agua destilada. El ADN de las células sanguíneas se extrajo con el kit Illustra blood genomic Prep Mini Spin (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, EE.UU.).

Genotipado

En el ADN de sangre total, analizamos un total de 4 SNPs previamente asociados con SOST y la densidad mineral ósea: rs851054, rs851056, rs1234612 y rs10534024. El ADN se cuantificó por el procedimiento de Qubit (ThermoFisher Scientific, Waltham, EE.UU.) y se realizó una PCR mediante ensayos con sondas Taqman, para el análisis de los polimorfismos previamente mencionados.

Análisis de metilación de ADN

Se utilizaron 500 ng de ADN de hueso por muestra, para modificar con bisulfito con el kit de metilación EZ DNA Methylation-Gold (ZymoResearch, Irvine, EE.UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante. Por otro lado, con el ADN aislado de suero, se utilizó todo el volumen de la suspensión (20 µl del ADN resuspendido) y se sometió igualmente a modificación con bisulfito con el kit de metilación EZ DNA Methylation-Gold. El nivel de metilación de la CpG seleccionada para el estudio, en la región del promotor SOST, se analizó mediante pirosecuenciación (PyromarkQ24 Advanced System®). Los cebadores utilizados para la amplificación por PCR y la secuenciación se diseñaron con el diseñador de ensayos PyroMark (Qiagen N.V., Hilden, Alemania) (Cebador sentido. 5'-TGGTGGGGTGATAAATGAATT-3'; Cebador antisentido. 5'-TGGTGGGGTGATAAATGAATT-3'; Cebador de secuenciación. 5'-ATTTGGTTTGGAGAAATGG-3'). La PCR se realizó con un cebador biotinilado, que permite su purificación en una plantilla de ADN de una sola hebra, utilizando la estación de trabajo de vacío PyromarkQ24 (Qiagen N.V., Hilden, Alemania) (según las instrucciones del fabricante). Finalmente, las reacciones de pirosecuenciación y la cuantificación de la metilación se realizaron en PyroMark Q24 Advance System (Qiagen N.V., Hilden, Alemania).

Se analizaron los niveles de metilación de la CpG en la región seleccionada, cercana a los polimorfismos examinados, situada aproximadamente a 300 pares de bases antes del sitio de inicio de la transcripción (Figura 1A).

Expresión de SOST y niveles de esclerostina

Los niveles séricos de esclerostina se analizaron mediante ELISA (Teco Medical Group, Sissach, Suiza). La sensibilidad de este kit es de 0,05-3 ng/ml.

La expresión de SOST en hueso se analizó por PCR cuantitativa a tiempo real (RT-qPCR). Para ello, se extrajo ARN de las biopsias de hueso congeladas homogeneizando con trizol, aislando con cloroformo y precipitando el ARN con isopropanol. El ADN complementario (ADNc) se sintetizó con el kit TaKaRa PrimeScript RT (TaKaRa, Shiga, Japón). Utilizamos 1 µg de partida de ARN, hexámeros aleatorios y oligo-dT como cebadores, con las cantidades recomendadas por el fabricante. La abundancia de la transcripción de los ARN mensajeros se evaluó mediante RT-qPCR utilizando ensayos Taqman disponibles comercialmente (ThermoFisher Scientific) en un sistema de PCR en tiempo real Applied Biosystems 7300. Utilizamos como genes de referencia, GAPDH y TBP.

Vectores reporteros y análisis de la actividad transcripcional

Se adquirió el vector reportero del promotor de SOST (HPRM50859-PG04; GeneCopoeia, Rockville, EE.UU.). Además, se obtuvo un segundo vector con la misma secuencia, pero variando el haplotipo (rs851054 G/A; rs851056 C/G; rs851057 C/G). Ambos vectores tienen el gen de la luciferasa bajo la secuencia promotora de SOST, y el gen de fosfatasa alcalina bioluminiscente bajo un promotor constitutivo (Figura 1B). Este vector dual permite normalizar la señal y cuantificar la señal generada por cada promotor transfectado. Asimismo, obtuvimos un vector con un promotor vacío (pEZX-PG04; GeneCopoeia, Rockville, EE.UU.) sobre la secuencia de la luciferasa, como control negativo para la transfección.

La transfección de los distintos vectores se desarrolló en la línea celular HEK-293T, con lipofectamina 3000 (ThermoFisher Scientific, Waltham, EE.UU.). Para la transfección se sembraron 50.000 células (HEK-293T) por pocillo en una placa de 24 pocillos, por triplicado. Al día siguiente, con una confluencia aproximada de un 80%, se transfectaron 500 ng totales de cada uno de los vectores, en pocillos independientes, utilizando lipofectamina 3000, según las recomendaciones del fabricante. Se analizó la señal de luciferasa y fosfatasa alcalina a las 24 h, 48 h y 72 h. Para esto, se utilizó el kit Secrete-Pair Dual Luminescence Assay Kit (GeneCopoeia, Rockville, EE.UU.) y se midió por luminometría.

Análisis de los resultados

La presencia de desequilibrio de ligamiento y la distribución haplotípica se analizó con el programa Haploview¹⁹.

Los análisis estadísticos realizados en este estudio se llevaron a cabo utilizando la versión 3.6.0 del software R. Se compararon los alelos con respecto a su nivel de metilación del promotor de SOST y/o expresión de SOST en hueso mediante análisis de varianza (ANOVA). La comparación entre grupos de pacientes (FRX vs. OA) se realizó mediante T de Student. En todos los casos se tomaron como significativos los valores p menores que 0,05.

RESULTADOS

Todas las muestras de suero se analizaron por duplicado y los niveles de metilación por pirosecuenciación se tomaron como fiables cuando la intensidad de señal era íntegra. La variabilidad entre los duplicados de suero fue pequeña, con un error estándar promedio de $\pm 3,89\%$.

El análisis de metilación de ADN libre en suero no reveló diferencias estadísticamente significativas en relación con los diversos alelos de los polimorfismos analizados (rs851054, rs851056, rs1234612 y rs10534024) (Figura 2). Tampoco se encontraron diferencias en la metilación de ADN de hueso en asociación con los citados polimorfismos (Figura 3).

Además, con las biopsias de hueso se obtuvo también el ARN con el objetivo de estudiar la expresión endógena de SOST en hueso. Los resultados obtenidos por PCR cuantitativa a tiempo real no revelaron diferencias estadísticamente significativas de la expresión endógena de SOST en hueso, en relación con los polimorfismos analizados (Figura 4).

Figura 1. (A) Esquema de la región promotora del gen SOST y localización de los polimorfismos analizados, señalando la distancia al punto de inicio de la transcripción (TSS). El dinucleótido estudiado para los niveles de metilación de la región promotora está expuesto como 'CpG', con la distancia al TSS. (B) Vectores reporteros con el gen de la luciferasa (G-LUC) hacia la región 5' del promotor de esclerostina y la actividad fosfatasa alcalina (SEAP) bajo el promotor constitutivo del citomegalovirus (CMV). Se encuentran dos vectores, cada uno con un haplotipo distinto con respecto a los polimorfismos frecuentes de la región (rs851054, rs851056 y rs851057)

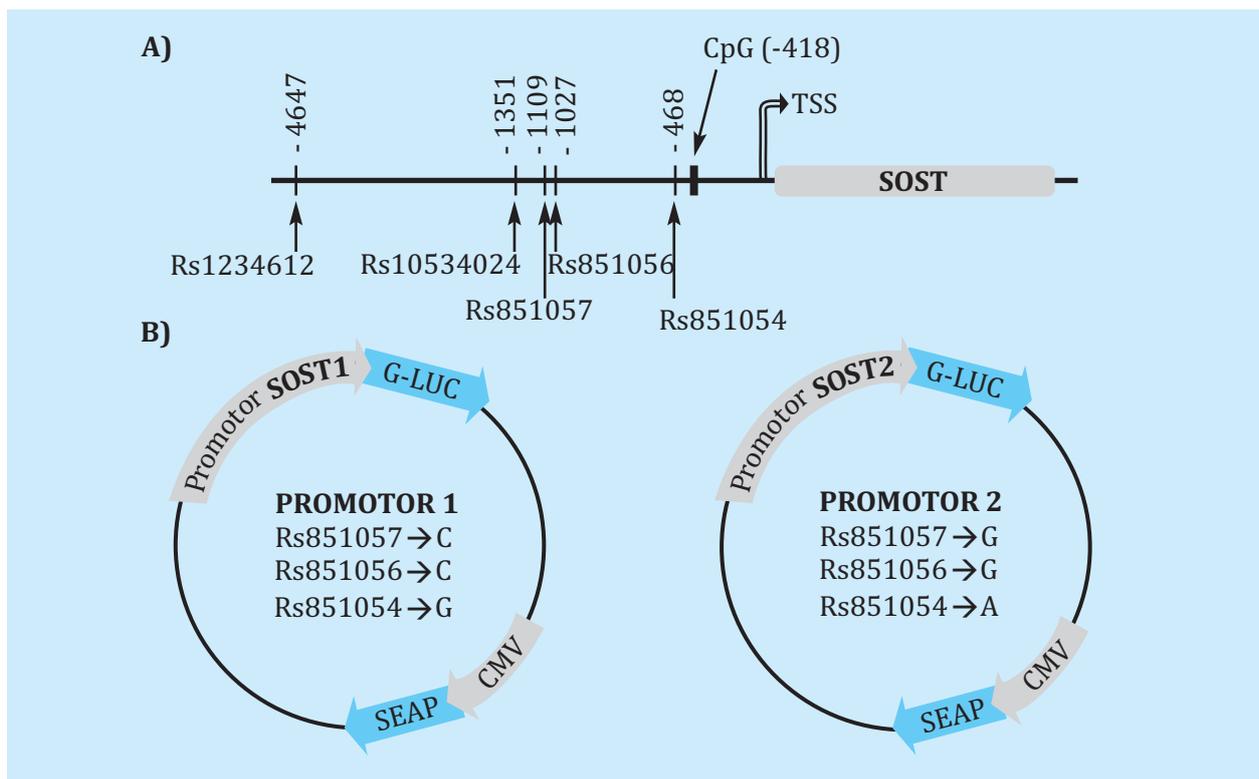


Figura 2. Porcentaje de metilación de ADN libre en suero de la región promotora del gen SOST, en los distintos individuos (n=33) genotipados para cada uno de los 4 polimorfismos (rs851054, rs851056, rs10534024 y rs1234612). El valor de p señala el análisis de la varianza entre los distintos alelos y el valor de metilación

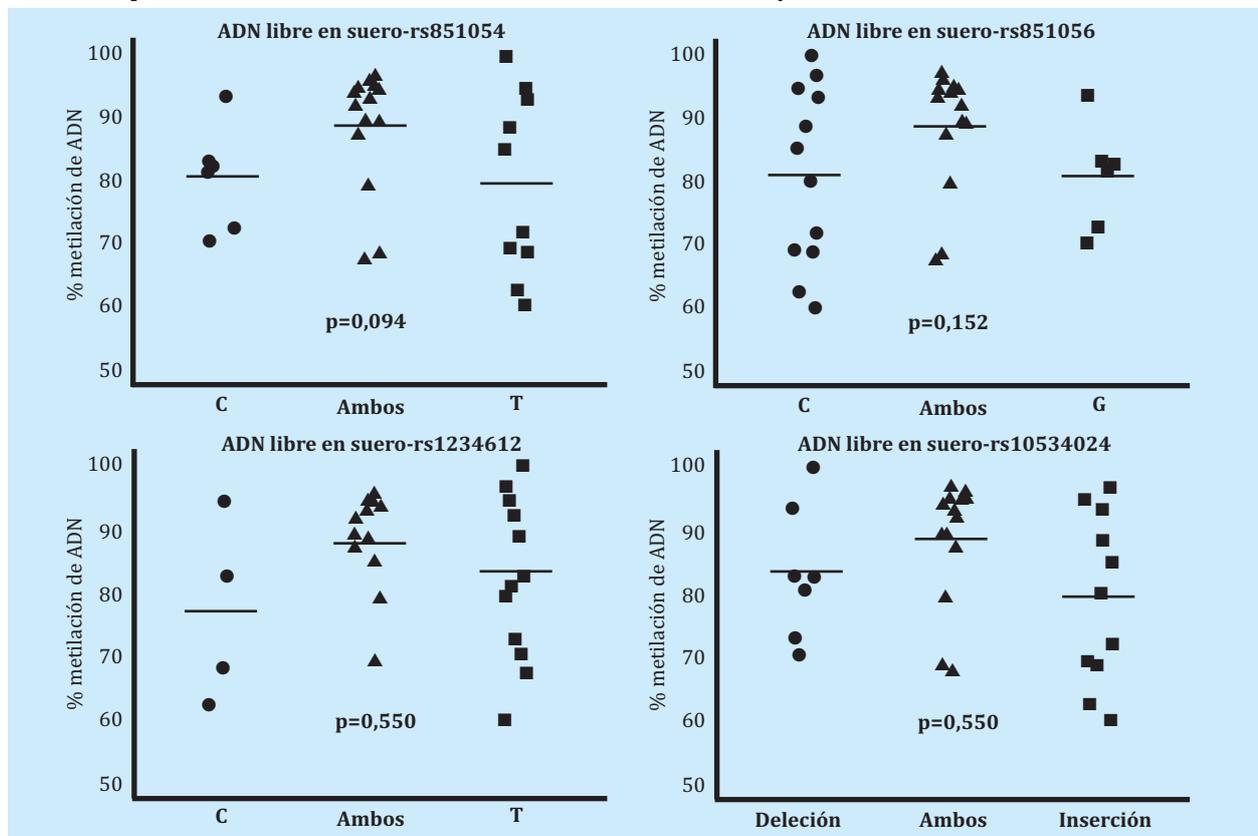


Figura 3. Porcentaje de metilación de ADN de hueso de la región promotora del gen SOST, en los distintos individuos (n=33) genotipados para cada uno de los 4 polimorfismos (rs851054, rs851056, rs10534024 y rs1234612). El valor de p señala el análisis de la varianza entre los distintos alelos y el valor de metilación

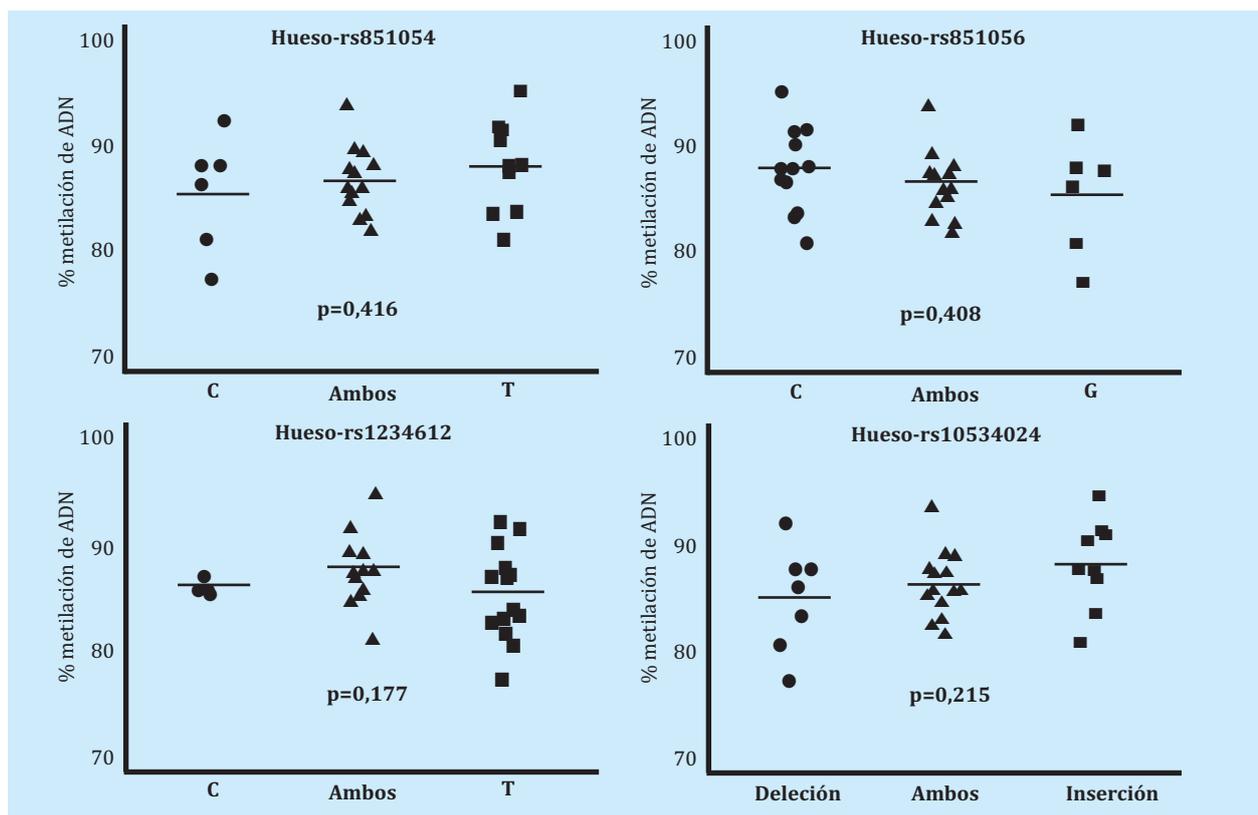


Figura 4. Expresión del gen SOST en hueso, de los individuos (n=33) genotipados para cada uno de los 4 polimorfismos (rs851054, rs851056, rs10534024 y rs1234612). Los niveles de expresión se calcularon por RT-qPCR, normalizados por los genes de referencia (GAPDH y TBP) y están expresados como deltaCt. El valor de p señala el análisis de la varianza entre los distintos alelos y los niveles de expresión

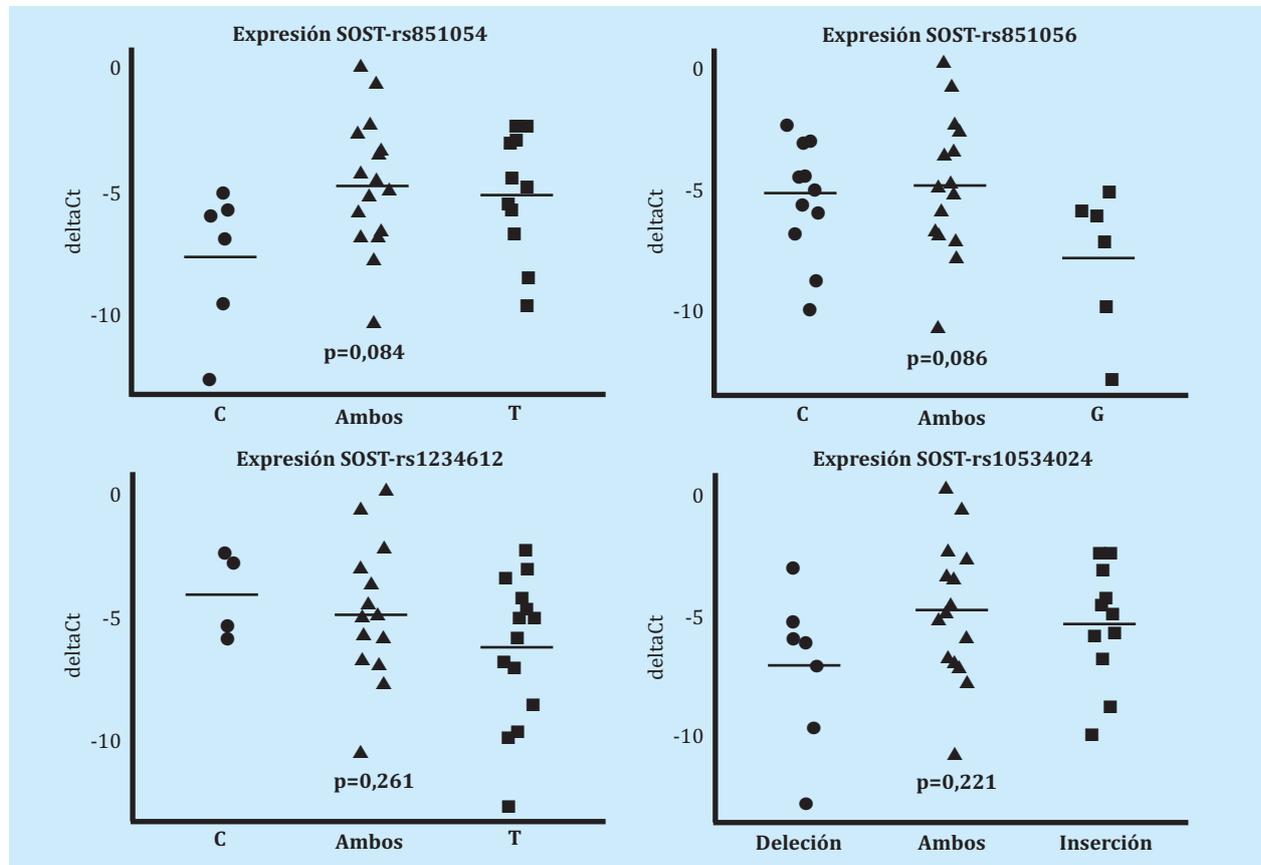
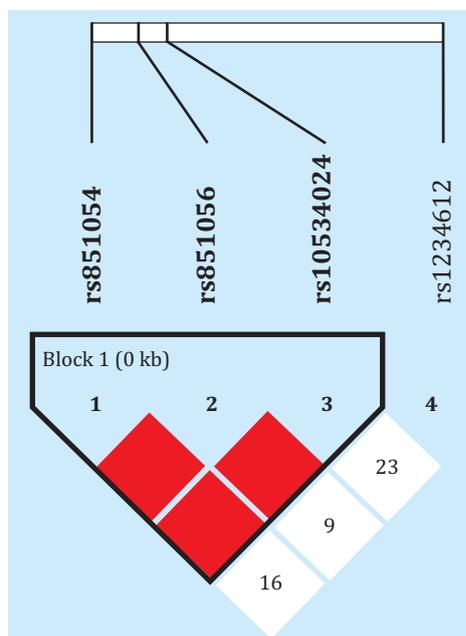


Figura 5. Desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos analizados. Los números representan los valores de distancia D' , que pueden variar entre 0 y 1. En la figura se representan los valores multiplicados por 100. En el caso de los cuadros de color el valor es de 1



Es de señalar que 3 de los 4 SNPs se encontraban en fuerte desequilibrio de ligamiento, con D' de 1 y estrecha correlación entre sus alelos (r^2 de 0,83-1). El otro polimorfismo, rs1234612, no formaba sin embargo parte de ese bloque (Figura 5). El análisis por haplotipos o genotipos combinados tampoco reveló asociaciones estadísticamente significativas con la metilación o la expresión génica (datos no mostrados).

Las transfecciones con los vectores reporteros, que portan la región promotora del gen de la SOST, mostraron una elevada actividad transcripcional, independientemente del vector utilizado. De hecho, aumentó hasta 20 veces a las 24 horas con respecto al vector vacío. Sin embargo, ambas construcciones, con alelos opuestos, mostraron una actividad similar (Figura 6).

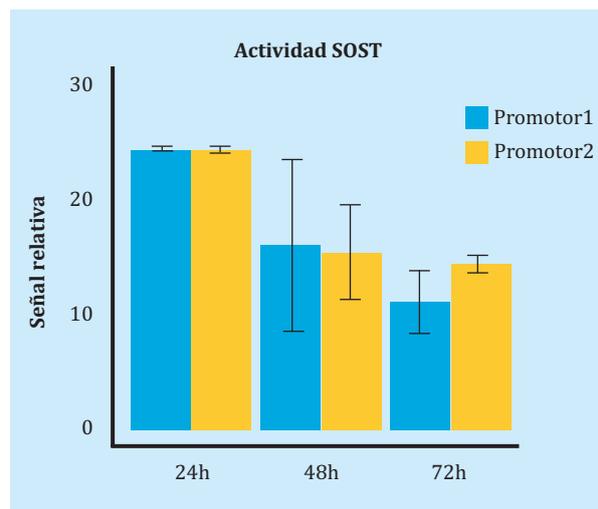
DISCUSIÓN

La esclerostina es un potente inhibidor de la vía Wnt, a través del bloqueo de los co-receptores Lrp4, 5 y 6, e impidiendo así la señalización de esta vía. Esta molécula tiene un marcado papel en la biología ósea. Los ratones con la delección de SOST tienen mayor formación de hueso y masa ósea²⁰. Por el contrario, la sobreexpresión de SOST en osteoblastos disminuye la masa ósea²¹. Además, ciertas mutaciones del gen SOST que causan una pérdida de la esclerostina en humanos, se asocian con una alta actividad de formación ósea y elevada DMO, causando la enfermedad de Van Buchem o la esclerosteosis^{22,23}. A la inversa, un anticuerpo monoclonal que bloquea la acción de la esclerostina (romosozumab) ha sido recientemente aprobado por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la osteoporosis, tras observar que mejoraba la masa ósea en estudios en animales y en humanos^{24,25}.

Varios estudios sugieren que algunas variantes alélicas del gen SOST pueden influir en la DMO y el riesgo de osteoporosis^{26,27}. Puesto que se trata de variantes no codificantes, presumiblemente su efecto ha de basarse en influir en la expresión de dicho gen. Por otro lado, previamente hemos podido demostrar la importancia de la metilación de ADN en la regulación de la expresión de esclerostina en el linaje osteoblástico¹⁸. Asimismo, en diversos estudios se ha comprobado que las variantes genéticas pueden influir sobre la metilación de ADN y con esto sobre la expresión del gen afectado⁵. De ahí que el objetivo de este estudio fue explorar la repercusión funcional de algunos polimorfismos frecuentes en la región promotora del gen SOST sobre la metilación y la expresión génica. Sin embargo, a pesar de su asociación con la DMO¹⁵, no hemos encontrado ninguna asociación significativa entre la frecuencia alélica y los niveles de metilación de ADN, o entre la frecuencia alélica y los niveles de expresión génica, ni analizando los polimorfismos aisladamente, ni al combinarlos según los genotipos o los haplotipos. Concordantemente con ello, los experimentos de transfección con vectores reporteros no han revelado diferencias entre las variantes alélicas de la región promotora y la actividad transcripcional. Por tanto, nuestro estudio no apoya que exista una influencia de estos polimorfismos sobre la expresión del gen de la esclerostina, ni directa, ni mediada a través de cambios en la metilación del promotor.

Hay diversas limitaciones que pueden condicionar estos resultados negativos. En primer lugar, el estudio de asociación entre las variables alélicas y la metilación de ADN está acotada a una región concreta del promotor. Para mejorar esto, habría que hacer un barrido mucho más amplio de distintas marcas de metilación de ADN. En segundo lugar, el efecto de los polimorfismos estudiados puede depender de otros polimorfismos frecuentes en desequilibrio de ligamiento. Además, estos posibles polimorfismos pueden estar en regiones alejadas del promotor, como regiones reguladoras (*enhancer*) o, incluso, interacciones con otros cromosomas. Este último hecho condiciona también el análisis con vectores reporteros, donde solo se encuentra la región promotora de SOST. Los vectores reporteros se transfectan en experimentos *in vitro*, donde la metilación de ADN se pierde y, por lo tanto, no se refleja la situación *in vivo* apropiadamente. Otra limitación de este estudio es la presencia de muestras con distintas patologías (osteoporosis y artrosis), ya que estas patologías pueden estar influyendo distintamente sobre los niveles de metilación. No obstante, los análisis por separado no han mostrado diferencias en los resultados. Finalmente, el tamaño muestral condiciona la capacidad para demostrar diferencias sutiles entre los po-

Figura 6. Medición de la actividad del promotor de SOST con transfecciones de los distintos reporteros (promotor 1 y promotor 2). Cada uno de los reporteros tiene el haplotipo contrario para los polimorfismos (rs851054, rs851056 y rs851057). La señal relativa se ha calculado normalizando cada valor de absorbancia de luciferasa por el cociente de la actividad fosfatasa alcalina (SEAP). Posteriormente se ha comparado con el cociente de las transfecciones realizadas con un vector vacío (sin el promotor, pero con actividad SEAP). Las barras de error muestran el error estándar



limorfismos, especialmente en los análisis de polimorfismos combinados. En todo caso, es importante remarcar que estos resultados no cuestionan la importancia de la esclerostina en la regulación de la actividad de las células óseas, que ha sido demostrada en numerosos estudios experimentales y clínicos.

Como conclusión, no hemos visto una asociación clara entre los distintos alelos y la metilación de ADN de la región promotora del gen de SOST. Por tanto, no parece que la asociación de estos polimorfismos con la DMO se debe a influencias directas sobre la actividad del promotor, ni a cambios en la metilación de este. Cabe presuponer, pues, que esté mediada por interacciones complejas con regiones distantes de la cromatina. Por otro lado, este estudio plantea la posibilidad de utilizar el ADN libre en suero como biomarcador en algunos trastornos esqueléticos.

Financiación: Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (proyectos PI12/615 y PI16/915).



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

Bibliografía

1. Lhaneche L, Hald JD, Domingues A, Hannouche D, Delepine M, Zelenika D, et al. Variations of SOST mRNA expression in human bone are associated with DNA polymorphism and DNA methylation in the SOST gene. *Bone*. 2016;92:107-15.
2. Zhou P, Xu X, Zhang Z, Liao E, Chen D, Liu J, et al. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1077-88.
3. Ye W, Wang Y, Mei B, Hou S, Liu X, Wu G, et al. Computational and functional characterization of four SNPs in the SOST locus associated with osteoporosis. *Bone*. 2018;108:132-44.
4. Kuipers AL, Zhang Y, Yu S, Kammerer CM, Nestlerode CS, Chu Y, et al. Relative influence of heritability, environment and genetics on serum sclerostin. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):905-12.
5. Wang H, Lou D, Wang Z. Crosstalk of genetic variants, allele-specific DNA methylation, and environmental factors for complex disease risk. *Front Genet*. 2018;9:695.
6. Delgado-Calle J, Sañudo C, Bolado A, Fernández AF, Arozamena J, Pascual-Carra MA, et al. DNA methylation contributes to the regulation of sclerostin expression in human osteocytes. *J Bone Miner Res*. 2012;27(4):926-37.
7. Christensen BC, Houseman EA, Marsit CJ, Zheng S, Wrensch MR, Wiemels JL, et al. Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context. Schübeler D, editor. *PLoS Genet*. 2009;5(8):e1000602.
8. Ghayor C, Weber F. Epigenetic regulation of bone remodeling and its impacts in osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1446.
9. Wang P, Cao Y, Zhan D, Wang D, Wang B, Liu Y, et al. Influence of DNA methylation on the expression of OPG/ RANKL in primary osteoporosis. *Int J Med Sci*. 2018;15(13):1480-5.
10. Reppe S, Lien TG, Hsu Y-H, Gautvik VT, Olstad OK, Yu R, et al. Distinct DNA methylation profiles in bone and blood of osteoporotic and healthy postmenopausal women. *Epigenetics*. 2017;12(8):674-87.
11. Nagy B. Cell-free nucleic acids in prenatal diagnosis and pregnancy-associated diseases. *EJIFCC*. 2019;30(2):215-23.
12. Yang X, Zhang K, Zhang C, Peng R, Sun C. Accuracy of analysis of cfDNA for detection of single nucleotide variants and copy number variants in breast cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):465.
13. Herrmann S, Zhan T, Betge J, Rauscher B, Belle S, Gutting T, et al. Detection of mutational patterns in cell free DNA (cfDNA) of colorectal cancer by custom amplicon sequencing. *Mol Oncol*. 2019;13(8):1669-83.
14. Pös O, Biró O, Szemes T, Nagy B. Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(7):937-45.
15. del Real A, Pérez-Campo FM, Fernández AF, Sañudo C, Ibarbia CG, Pérez-Núñez MI, et al. Differential analysis of genome-wide methylation and gene expression in mesenchymal stem cells of patients with fractures and osteoarthritis. *Epigenetics*. 2017;12(2):113-22.
16. Delgado-Calle J, Fernández AF, Sainz J, Zarrabeitia MT, Sañudo C, García-Renedo R, et al. Genome-wide profiling of bone reveals differentially methylated regions in osteoporosis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):197-205.
17. Delgado-Calle J, Pérez-Campo FM, Riancho JA. Avances en el estudio de los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión de esclerostina en células humanas. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6(4):103-8.
18. Delgado-Calle J, Sañudo C, Bolado A, Fernández AF, Arozamena J, Pascual-Carra MA, et al. DNA methylation contributes to the regulation of sclerostin expression in human osteocytes. *J Bone Miner Res*. 2012;27(4):926-37.
19. Barrett JC, Fry B, Maller J DM. Haplotype: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-5.
20. Sebastian A, Loots GG. Genetics of Sost/SOST in sclerosteosis and van Buchem disease animal models. *Metabolism*. 2018;80:38-47.
21. Pérez-Campo FM, Santurtún A, García-Ibarbia C, Pascual MA, Valero C, Garcés C, et al. Osterix and RUNX2 are Transcriptional Regulators of Sclerostin in Human Bone. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(3):302-9.
22. He W, Chen C, Pan C, Zhang M, Yu X, Wang D, et al. Sclerosteosis caused by a novel nonsense mutation of SOST in a consanguineous family. *Clin Genet*. 2016;89(2):205-9.
23. Loots GG, Kneissel M, Keller H, Baptist M, Chang J, Collette NM, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. *Genome Res*. 2005;15(7):928-35.
24. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-43.
25. McClung MR. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2018;4(1):11-5.
26. Uitterlinden AG, Arp PP, Paepers BW, Charmley P, Proll S, Rivadeneira F, et al. Polymorphisms in the sclerosteosis/van Buchem disease gene (SOST) region are associated with bone-mineral density in elderly whites. *Am J Hum Genet*. 2004;75(6):1032-45.
27. Lhaneche L, Hald JD, Domingues A, Hannouche D, Delepine M, Zelenika D, et al. Variations of SOST mRNA expression in human bone are associated with DNA polymorphism and DNA methylation in the SOST gene. *Bone*. 2016;92:107-15.

Factores que influyen sobre los resultados de los ensayos de ultra-microindentación ósea. Un estudio experimental en ratas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000400005>

Ferreño D¹, Pérez-Núñez I², Grande Z³, Casado JA¹, Diego S¹, Carrascal IA¹, Sánchez-Crespo M², Pascual-Carra A², De la Red-Gallego MA², Riancho JA⁴

1 Laboratorio de la División de Ciencia e Ingeniería de los Materiales (LADICIM). Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos. Universidad de Cantabria. Santander (España)

2 Servicio de Traumatología y Ortopedia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Universidad de Cantabria. Santander (España)

3 Core MKT Consulting. Ciudad Real (España)

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

Fecha de recepción: 07/12/2019 - Fecha de aceptación: 22/01/2020

Trabajo remitido como prestación de una beca FEIOMM de Investigación Traslacional 2017

Resumen

Objetivo: Las propiedades de los materiales que constituyen el tejido óseo son determinantes en su resistencia mecánica pero los factores que influyen sobre ella son parcialmente desconocidos en la actualidad.

Material y métodos: En esta investigación medimos la dureza ósea mediante ensayos de ultra-microindentación con punta tipo Berkovich y una carga de 150 mN en fémures de ratas Sprague-Dawley sometidas a una fractura transversal o a una osteotomía de sustracción, y comparamos los resultados en diferentes localizaciones óseas y grupos experimentales. El estudio comprende los siguientes cuatro grupos experimentales, cada uno de ellos constituido por cuatro ratas: a) fractura diafisiana estándar; b) fractura más osteotomía de 2 mm; c) osteotomía tratada con hormona paratiroidea humana, PTH (1-84); d) osteotomía tratada con ranelato de estroncio.

Resultados: Encontramos que la dureza del material era consistentemente mayor en el hueso cortical que en el hueso trabecular. También fue consistentemente más alto en las epífisis femorales superiores que en las epífisis inferiores (diferencia de 1,2 desviaciones estándar). La cirugía redujo la dureza en el fémur operado (diferencia de 0,3 desviaciones estándar, $p=5,5 \times 10^{-2}$). El tratamiento con PTH indujo un aumento leve pero consistente de la dureza en todos los sitios ($p=1,8 \times 10^{-5}$) mientras que el efecto del ranelato de estroncio fue inconsistente.

Conclusiones: Estos datos muestran que la microdureza tisular está influida por una variedad de factores, incluyendo la anatomía, el tipo de tejido óseo, la lesión esquelética y la terapia farmacológica. Por lo tanto, los estudios futuros sobre la calidad del tejido deberían diseñarse cuidadosamente teniendo en cuenta estos factores.

Palabras clave: calidad ósea, ultra-microindentación, dureza ósea.

INTRODUCCIÓN

Las fracturas por fragilidad son el sello distintivo relevante de la osteoporosis¹. El riesgo de fractura está estrechamente relacionado con la resistencia ósea que, a su vez, depende de la masa ósea, la geometría y la calidad del material²⁻⁶. La masa ósea y la geometría se pueden evaluar clínicamente mediante densitometría ósea y técnicas de imagen de alta resolución. Sin embargo, las propiedades mecánicas del tejido óseo son más difíciles de explorar. Estas propiedades determinan la calidad ósea, concepto que representa la capacidad intrínseca del tejido para resistir estados tensionales, independientemente de la cantidad de material (densidad ósea) o de

su distribución espacial (arquitectura ósea). La calidad ósea depende de la composición química y organización de la matriz ósea⁷.

En un ensayo de indentación o dureza, una muestra se somete a carga cuasi-estática por medio de un pequeño indentador, registrando el tamaño de la huella resultante; en ocasiones se determina también la curva que relaciona la carga aplicada y el desplazamiento experimentado por el indentador durante el ensayo. La dureza se define como la fuerza máxima aplicada dividida por el área de la huella que permanece en el material tras el ensayo. La dureza es la propiedad del material que caracteriza su resistencia frente a la deformación plástica/permanente⁸.



Correspondencia: Diego Ferreño (ferrenod@unican.es)

La ultra-microindentación (UMI) permite realizar ensayos de dureza a la escala trabecular, sobre trabéculas individuales y osteonas de hueso. Varios modelos preclínicos sugieren que los resultados pueden ser un marcador de la resistencia esquelética. Las principales ventajas de los ensayos con UMI son la simplicidad de la técnica y la capacidad de mapear la microdureza en diferentes zonas de una muestra⁸. Sin embargo, los factores que influyen en los resultados de dureza en el tejido óseo son solamente parcialmente conocidos, lo que limita la posibilidad de llevar a cabo comparaciones entre estudios. Este es un aspecto relevante, particularmente en vista de la reciente introducción de la técnica de ultra-microindentación en humanos⁹. En este sentido, el objetivo de este estudio fue el de explorar la variabilidad de la dureza en diferentes localizaciones esqueléticas, así como los cambios inducidos por diversas intervenciones en un modelo experimental.

MATERIAL Y MÉTODOS

Grupos de estudio. Ratas Sprague-Dawley (13 semanas de edad) habían sido empleadas como parte de un estudio de retraso en la consolidación de fractura femoral, utilizando un tornillo intramedular retrógrado insertado a través de la región intercondílea de la rodilla para la fijación. Los detalles se han publicado previamente¹⁰. Los grupos de estudio (4 ratas cada uno) incluyeron: a) fractura diafisaria transversa; b) fractura más osteotomía de sustracción diafisaria de 2 mm (SO); c) SO tratada con hormona paratiroidea humana, PTH (1-84) (30 mcg/kg/día vía subcutánea); d) SO tratado con ranelato de estroncio (SR) (900 mg/kg/día vía oral). Doce semanas después de la cirugía, los animales fueron sacrificados, se extrajeron ambos fémures y se conservaron a -18°C hasta que se analizaron.

Ensayos de dureza. La epífisis superior e inferior de los fémures no operados, así como la epífisis superior de los fémures operados, fueron cuidadosamente seccionadas y embutidas en resina acrílica. Las epífisis inferiores de los fémures operados no pudieron ser analizadas debido a las alteraciones inducidas por la inserción del tornillo. Las secciones transversales fueron pulidas con papel de carburo de silicio y posteriormente con óxido de aluminio con un tamaño de partícula decreciente hasta 0,05 mm. Antes del ensayo, las muestras se sumergieron en una solución *buffer* de fosfato cálcico a 37°C, para imitar las condiciones fisiológicas. La dureza se analizó en 12-15 puntos seleccionados al azar de las regiones corticales y trabeculares, mediante el uso de un ultra-microindentador Shimadzu DUH 211 con una punta Berkovich fabricada en diamante. Los parámetros del ensayo fueron los siguientes: velocidad de carga, 2.665 mN/s; carga máxima (P_{max}), 150 mN; tiempo de mantenimiento de la carga, 10 s; velocidad de descarga, 2.665 mN/s. Después de la descarga, el área de la huella residual (A_r) se midió con un microscopio óptico y la dureza del material se estimó como P_{max}/A_r .

Análisis de datos. Los datos del estudio se distribuyeron en grupos de acuerdo con las variables independientes (tejido trabecular o cortical, epífisis superior o inferior, fémur operado o no operado, tipo de cirugía y terapia farmacológica). Los datos de UMI de cada grupo fueron sometidos a una prueba de bondad de ajuste χ^2 para confirmar que eran homogéneos y que seguían una distribución normal. Sólo los grupos con $p > 0,95$ se con-

sideraron utilizables a los efectos del presente análisis. Se utilizó una prueba t sin emparejar de dos colas para las comparaciones por pares y se calculó un valor p con corrección de Bonferroni. A continuación, se estimó la diferencia global entre conjuntos de muestras que eran similares salvo por una única variable predictora distintiva para evaluar su influencia. Para ello se calculó la *g* de Hedge, que es equivalente a la diferencia entre grupos expresada en *Z-score*. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para estos cálculos, implementados en el programa Meta-Essentials (www.eriim.eur.nl/research-facilities/meta-essentials).

RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las condiciones y los resultados obtenidos (la media y la desviación estándar de dureza) para cada uno de los 32 grupos experimentales. La última columna ('Analizable') indica el resultado de la prueba de bondad del ajuste χ^2 ; debe tenerse en cuenta que sólo cuatro grupos resultaron no analizables. Los valores *g* de las comparaciones entre grupos se representan en la figura 1.

En cuanto a la variabilidad regional, la dureza del material fue consistentemente mayor en el hueso cortical que en el hueso trabecular, con una diferencia promedio de aproximadamente 0,6 desviaciones estándar ($p=8,0 \times 10^{-4}$, figura 1A). Del mismo modo, la dureza fue consistentemente mayor en las epífisis femorales superiores que en las epífisis inferiores (diferencia estándar 1,2 unidades, $p=5 \times 10^{-5}$, figura 1C).

El posible impacto de la intervención quirúrgica a nivel regional se exploró comparando la dureza en los fémures operados y no operados. Como se muestra en la figura 1B, hubo una tendencia no significativa para la disminución de la dureza en el fémur operado (diferencia de 0,3 desviaciones estándar, $p=5,5 \times 10^{-2}$). La fractura estándar sólo pudo ser comparada con la SO en tres grupos. Este último procedimiento tendía a asociarse con una dureza más baja ($p=3,7 \times 10^{-2}$, figura 1D).

El efecto de la PTH se exploró en cinco parejas de grupos. El fármaco indujo un aumento leve pero consistente en la dureza en todos los sitios ($p=1,8 \times 10^{-5}$, figura 1E). Sin embargo, el efecto del SR fue inconsistente ($p=3,0 \times 10^{-1}$, figura 1F).

DISCUSIÓN

Desde la perspectiva clínica, la masa ósea evaluada por DXA es el predictor más utilizado de la capacidad del hueso para resistir las cargas repetitivas de la vida diaria y otros impactos ocasionales. Sin embargo, desde un punto de vista mecánico, la arquitectura ósea (la distribución de la masa ósea) y la calidad (es decir, las propiedades materiales intrínsecas del tejido), son los determinantes relevantes de la resistencia ósea global.

Las técnicas avanzadas de diagnóstico por imágenes, como la tomografía computarizada (TC) de alta resolución y la resonancia magnética nuclear (RMN), pueden proporcionar información útil sobre la geometría ósea, la porosidad cortical y la microarquitectura trabecular. Sin embargo, la calidad ósea sigue siendo un concepto un tanto esquivo, porque los determinantes bioquímicos y celulares se conocen incompletamente y no son fáciles de medir. No obstante, la dureza ósea (que expresa la resistencia a la deformación plástica) se utiliza con frecuencia como un marcador de la calidad del tejido. En este sentido, la determinación de la dureza está emergiendo

Tabla1. Grupos experimentales y valores de dureza

Grupo	Tejido	Epífisis	Intervención	Operado	Fármaco	N _{tests}	H _{mean} (kp/mm ²)	DE (kp/m)	Analizable
1	Cortical	Sup.	Fractura	Sí	No	52	64,0	12,7	No
2	Cortical	Sup.	SO	Sí	No	48	58,2	6,4	Sí
3	Cortical	Sup.	SO	Sí	PTH	50	62,0	8,1	Sí
4	Cortical	Sup.	SO	Sí	SR	57	67,9	8,9	No
5	Cortical	Sup.	Fractura	No	No	54	60,9	10,0	No
6	Cortical	Sup.	SO	No	No	48	63,1	11,7	Sí
7	Cortical	Sup.	SO	No	PTH	54	65,3	7,2	Sí
8	Cortical	Sup.	SO	No	SR	56	58,5	9,1	Sí
13	Cortical	Inf.	Fractura	No	No	53	52,0	6,9	Sí
14	Cortical	Inf.	SO	No	No	50	49,1	6,2	Sí
15	Cortical	Inf.	SO	No	PTH	49	50,4	5,4	Sí
16	Cortical	Inf.	SO	No	SR	58	53,3	5,6	Sí
17	Trabecular	Sup.	Fractura	Sí	No	53	57,5	7,7	Sí
18	Trabecular	Sup.	SO	Sí	No	53	52,5	6,4	Sí
19	Trabecular	Sup.	SO	Sí	PTH	53	53,3	5,4	Sí
20	Trabecular	Sup.	SO	Sí	SR	57	57,3	5,9	Sí
21	Trabecular	Sup.	Fractura	No	No	51	56,3	5,0	Sí
22	Trabecular	Sup.	SO	No	No	54	56,0	6,6	Sí
23	Trabecular	Sup.	SO	No	PTH	57	57,7	6,0	Sí
24	Trabecular	Inf.	SO	No	SR	57	56,3	5,6	Sí
29	Trabecular	Inf.	Fractura	No	No	51	50,3	7,4	Sí
30	Trabecular	Inf.	SO	No	No	53	52,1	6,4	No
31	Trabecular	Inf.	SO	No	PTH	50	48,7	5,6	Sí
32	Trabecular	Inf.	SO	No	SR	55	54,3	7,1	Sí

H_{mean}: media; DE: desviación estándar; Sup.: superior; Inf.: inferior; SR: ranelato de estroncio.

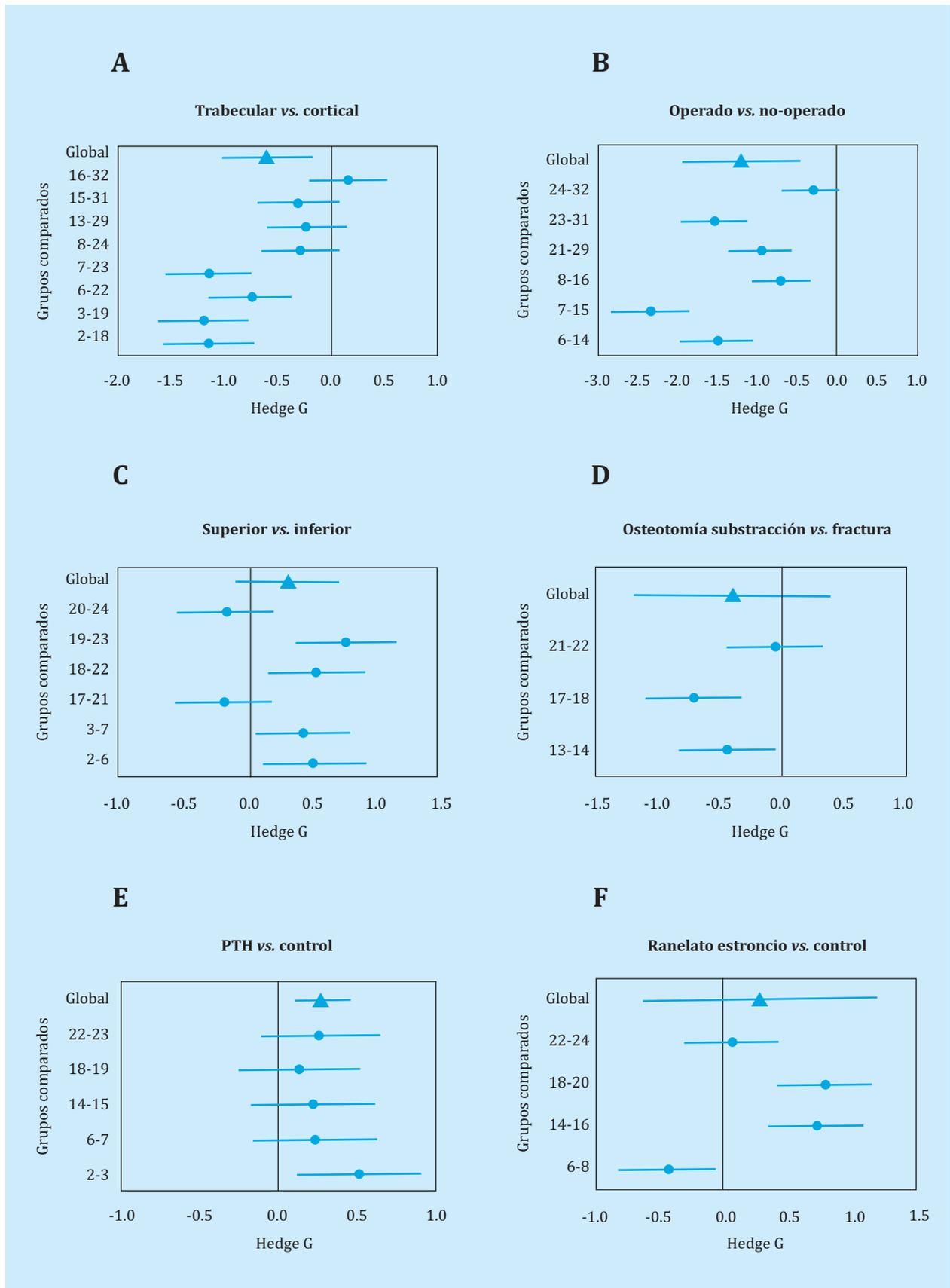
como una técnica que proporciona información útil en estudios clínicos¹¹. Los ensayos de ultra-microindentación permiten obtener otros parámetros de interés, además de la dureza, para caracterizar el comportamiento mecánico del tejido óseo, en particular el módulo elástico de Young del material. Sin embargo, la evidencia disponible demuestra que la definición de los parámetros de ensayo puede jugar un papel relevante en los resultados obtenidos. En el trabajo de Zhang *et al.*¹² se comparan los valores obtenidos para la dureza y para el módulo de Young en huesos a partir de ensayos de nanoindentación y microindentación. De acuerdo con estos autores, mientras que la dureza es un parámetro estable frente a los valores de carga, el módulo de Young se reduce notablemente al incrementar el valor de carga. Por este motivo, la dureza resulta preferible a la hora de llevar a cabo comparaciones con otros estudios.

Debido a cuestiones prácticas y éticas, la dureza generalmente se determina en un solo punto óseo. Sin embargo, existe poca información sobre las diferencias en la dureza evaluada en diferentes regiones esqueléticas y sobre la influencia de enfermedades y terapias farmacológicas. Por lo tanto, aprovechamos un estudio de fractura en ratas para tratar de proporcionar información adicional en este importante campo de investigación. Nuestros datos muestran claramente que la dureza es consistentemente mayor en el hueso cortical que en el hueso trabecular. Del mismo modo, es diferente a través de huesos individuales, y específicamente, es mayor en

las epífisis femorales superiores que en las inferiores. Por otro lado, la fractura inducida tiende a disminuir la dureza en el hueso fracturado, mientras que la PTH aumenta la dureza en todas las regiones analizadas.

Dado que los determinantes de la dureza ósea no se han aclarado completamente, los mecanismos subyacentes a esas diferencias siguen siendo desconocidos. Sin embargo, no resulta aventurado especular que deben estar relacionados con la composición de la matriz y, específicamente, con sus principales componentes orgánicos e inorgánicos, a saber, colágeno e hidroxiapatita. De hecho, los determinantes sugeridos del comportamiento mecánico del tejido óseo incluyen: orientación del colágeno, perfil de reticulación de colágeno, grado de mineralización o relación mineral-matriz, agua enlazada y estructura mineral (incluyendo el tamaño de los cristales de hidroxiapatita)¹³. La orientación de la fibra de colágeno puede ser uno de los factores responsables de las diferencias observadas entre la dureza del hueso trabecular y del cortical. Asimismo, las diferentes tasas de remodelado pueden desempeñar un papel; así, el aumento de la edad del tejido se asocia con una mayor microdureza, tal vez debido a una mayor mineralización¹⁴. Del mismo modo, los cambios en la remodelación ósea inducidos por una lesión pueden ayudar a explicar las diferencias que encontramos entre el fémur operado y el no operado. La carga mecánica tiene un conocido efecto anabólico sobre el hueso. Por lo tanto, el aumento de la carga se asocia generalmente con el aumento de la masa ósea, mientras que la descarga causa una pérdida rápida de densidad ósea.

Figura 1. Resumen de los resultados obtenidos en las pruebas de UMI. Valores g de Hedge de las diferentes comparaciones entre grupos. Se muestran el valor medio (similar a la diferencia media estandarizada) y el intervalo de confianza del 95% de cada comparación (círculos). También se incluyen el valor global y su intervalo de confianza (triángulos). Los números en el eje izquierdo identifican los grupos comparados, como se designan en la tabla 1



Es menos conocido que la estimulación mecánica puede causar cambios en la calidad en el hueso⁷. Aunque la relevancia real de tal efecto todavía no está clara, también puede ayudar a explicar las diferencias que hemos observado entre las regiones esqueléticas y entre los grupos sometidos a diversas intervenciones. En particular, el menor apoyo de la extremidad intervenida, y consecuentemente el sometimiento a una menor carga mecánica, puede contribuir a explicar la menor dureza observada en los fémures fracturados.

La administración intermitente de PTH o moléculas relacionadas que activan el receptor PTH, como teriparatida o abaloparatida, disminuye el riesgo de fractura. El efecto de la PTH en la dureza del tejido es controvertido. Brennan *et al.*¹⁵ y Amugongo *et al.*¹⁶ reportaron ausencia de cambios en la microdureza en ratas ovariectomizadas tratadas con teriparatida. Por otro lado, Mellibovsky *et al.* señalaron que la teriparatida mejoró las propiedades del material en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides¹¹. En este estudio encontramos un pequeño pero significativo efecto de la PTH en la dureza del tejido, probablemente relacionado con los cambios inducidos por la PTH en la remodelación ósea^{17,18}.

Es interesante señalar que, aunque las proteínas diferentes del colágeno representan sólo una pequeña fracción de la matriz ósea, en torno al 10%, parecen importantes para determinar la dureza y resistencia del hueso. Por un lado,

contribuyen a regular la mineralización; por otro, crean enlaces con las fibras colágenas que ayudan a absorber y disipar energía a nivel nano-estructural¹⁹. Ciertamente, algunos tratamientos pueden inducir cambios en la expresión de los genes que codifican estas proteínas, así como en la cuantía y distribución espacial de los cristales de hidroxapatita, constituyendo así otro mecanismo por el que influir en las propiedades mecánicas de la matriz ósea.

En resumen, aunque la composición tisular y la microestructura son probablemente factores importantes de la resistencia del tejido, las propiedades materiales también contribuyen a la resistencia ósea. Nuestro estudio muestra que la microdureza tisular está influida por una variedad de factores, incluyendo la anatomía, el tipo de tejido óseo, la lesión esquelética y la terapia farmacológica. Por lo tanto, los estudios futuros sobre la calidad del tejido deberían diseñarse cuidadosamente teniendo en cuenta esos factores.

Agradecimientos: Este estudio fue apoyado parcialmente por becas de investigación del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla, Nycomed y Servier.

Declaración ética: Este trabajo se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de la Universidad de Cantabria y de conformidad con la Directiva 2010/63/UE de la UE <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>.

 **Conflicto de intereses:** JAR ha recibido ayudas para proyectos de investigación, bolsas de viaje u honorarios por conferencias de Amgen, Lilly y MSD. El resto de autores no tienen conflictos de intereses relevantes.

Bibliografía

1. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011;377:1276-87.
2. Ritchie RO. How does human bone resist fracture? *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1192:72-80.
3. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int*. 2003;14 (suppl):S13-8.
4. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano H, Duarte J. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sport Med*. 2014;44:37-53.
5. Rho JY, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Nature*. 1998; 20:92-102.
6. Gupta HS, Zioupos P. Fracture of bone tissue: The "hows" and the "whys". *Med Eng Phys*. 2008;30:1209-26.
7. Berman AG, Wallace JM. Bone quality and quantity are mediated by mechanical stimuli. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14:218-26.
8. Hunt HB, Donnelly E. Bone quality assessment techniques: geometric, compositional, and mechanical characterization from macroscale to nanoscale. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14:133-49.
9. Guerri-Fernandez RC, Nogue X, Quesada Gomez JM, Torres DP, Puig L, Garcia-Giralt N, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue material properties in atypical femoral fracture patients and controls. *J Bone Miner Res*. 2013;28:162-8.
10. Pérez Núñez MI, Ferreño Blanco D, Alfonso Fernández A, Casado del Prado JA, Sánchez Crespo M, de la Red Gallego M, et al. Comparative study of the effect of PTH (1-84) and strontium ranelate in an experimental model of atrophic nonunion. *Injury*. 2015;46: 2359-67.
11. Mellibovsky L, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky F, Güerri-Fernández R, Nogués X, Randall C, et al. Bone tissue properties measurement by reference point indentation in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1651-6.
12. Zhang J, Niebur GL, Ovaert TC. Mechanical property determination of bone through nano- and micro-indentation testing and finite element simulation. *J Biomech*. 2008;41:267-75.
13. Unal M, Creecy A, Nyman JS. The Role of matrix composition in the mechanical behavior of bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:205-15.
14. Donnelly E, Boskey A, Baker S, van der Meulen M. Effects of tissue age on bone tissue material composition and nanomechanical properties in the rat cortex. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 92:1048-56.
15. Brennan TC, Rizzoli R, Ammann P. Selective modification of bone quality by PTH, pamidronate, or raloxifene. *J Bone Miner Res*. 2009;24:800-8.
16. S. Amugongo S, Yao W, Jia J, Dai W, Lay Y, Jiang L, et al. Effect of sequential treatments with alendronate, parathyroid hormone (1-34) and raloxifene on cortical bone mass and strength in ovariectomized rat. *Bone*. 2014;67:257-68.
17. Burr DB. Bone biomechanics and bone quality: effects of pharmaceutical agents used to treat osteoporosis. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14:197-217.
18. Imbert L, Boskey A. Effects of drugs on bone quality. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2016;14:167-96.
19. Gardinier J, Al-Omaishi S, Rostami N, Morris M, Kohn D. Examining the influence of PTH(1-34) on tissue strength and composition. *Bone*. 2018;117:130.7.

Cómo fusionar las unidades de ortogeriatría con las unidades de coordinación de fracturas (FLS). Experiencia en el Complejo Sanitario Joan XXIII de Tarragona

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2019000400006>

Sopena-Bert E¹, San Segundo-Mozo RM², Castro-Oreiro S³

1 Servicio de Geriatría. Hospital Sociosanitario Francolí. Tarragona (España)

2 Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona (España)

3 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona (España)

Fecha de recepción: 03/11/2019 - Fecha de aceptación: 30/11/2019

Sr. Director:

La evidencia científica actual y las guías de práctica clínica recomiendan la prevención primaria y secundaria de las fracturas por fragilidad en el paciente geriátrico^{1,2}. El antecedente personal de fractura por fragilidad incrementa significativamente el riesgo de nuevas fracturas. Hasta un 33% de los pacientes con fractura de fémur ya habían tenido una fractura previa. De entre las diversas fracturas por fragilidad, hay que destacar la de fémur, la más prevalente y la que más repercusiones tiene (clínica, funcional y social) en pacientes mayores de 65 años, con el consecuente consumo de recursos sanitarios³. Se estima que en el mundo se pasará de 1,7 millones de fracturas de fémur en 1990 a 6 millones en el año 2050⁴.

En 2011 el Grupo de Trabajo de Fracturas del Comité de Asesores Científicos de la Fundación Internacional de Osteoporosis remarcó la importancia de la coordinación entre ortopedia, servicios de osteoporosis, unidades de caídas, paciente, familia, geriatra y médico de Atención Primaria. Esta actuación multidisciplinar se consolidó en los denominados "servicios coordinados para el tratamiento de las fracturas" o *Fracture Liaison Services* (FLS) que se implementaron inicialmente en el Reino Unido, Europa, Australia, Canadá y EE. UU.⁵, con muy buenos resultados.

Durante el año 2017 diseñamos nuestra propia unidad FLS que, por el momento, está centrada en los pacientes procedentes de ortogeriatría (mayores de 65 años con fractura de fémur y/o ramas pélvicas). La FLS está constituida por todos los profesionales que intervendrán a lo largo del proceso de hospitalización aguda, proceso de recuperación y posterior seguimiento. (médico rehabilitador, geriatra, reumatólogo, traumatólogo, maxilofacial, enfermera, fisioterapeuta y terapeuta ocupacional).

Todos los pacientes mayores de 65 años que han sufrido una fractura de fémur o de ramas pélvicas son valorados por la Unidad de Ortogeriatría (excluidas las periprotésicas o metastásicas). Al quinto día de ingreso en el Servicio de Traumatología se trasladan al Hospital

Sociosanitario, donde completarán el proceso de rehabilitación y convalecencia. El reumatólogo indica el tratamiento farmacológico para la prevención secundaria de la osteoporosis, tras una valoración maxilo-facial. A todos los pacientes de la FLS se les inicia tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, en función de los valores analíticos determinados al ingreso (urea, creatinina, calcio, fosfato, 25-OH colexiferol, PTH y proteínas totales) y de las comorbilidades, como, por ejemplo, la insuficiencia renal. Si el Barthel previo a la fractura era superior o igual a 60 y no había deterioro cognitivo severo (escala GDS igual o inferior a 3) se amplía el estudio con una radiografía de columna y una interconsulta a Reumatología.

Durante el año 2018 se valoraron un total de 200 pacientes; 161 tenían una fractura de fémur y 39 de ramas pélvicas. El 77% fueron mujeres; edad media 85 años en ambos sexos con rango en mujeres de 65 a 103 y en varones de 69 a 96. Es destacable que las mujeres fueron mayoría (74%) en el subgrupo de pacientes mayores de 90 años (que representaba el 24% del total). El 28% de los pacientes tenían un Barthel previo a la fractura <60 y no presentaban deterioro cognitivo, o si lo presentaban era con un GDS<3. A todos ellos se les inició un tratamiento farmacológico específico de osteoporosis. Los principales motivos de la exclusión al tratamiento farmacológico fueron la demencia (41%) y la limitación funcional (34%) previas. Del total de los 200 pacientes que fueron valorados por la Unidad, únicamente 15 tenían un diagnóstico previo de osteoporosis y realizaban o habían realizado un tratamiento específico.

Como conclusiones, queremos resaltar que es imprescindible conseguir que las distintas asistencias, primaria, hospitalaria y sociosanitaria, se coordinen para abordar el paciente con fractura por fragilidad, aunque es muy complejo realizar un ensamblaje correcto entre los diferentes niveles asistenciales. Existen distintas modalidades de FLS y cada región sanitaria puede diseñarla según las necesidades y las peculiaridades de cada territorio.



Correspondencia: Eugenia Sopena Bert (essopena.gipss@gencat.cat)

Bibliografía

1. Cancio JM, Vela E, Santaegúènia S, Clèries M, Inzitari M, Ruiz D. Influence of demographic and clinical characteristics on elderly patients with a hip fracture on mortality: A retrospective total cohort study in North-East Spain. *Bone*. 2018;117:123-9.
2. Berry SD, Kiel DP, Colón-Emeric C. Hip fractures in older adults in 2019. *JAMA*. 2019;321(22):2231-2.
3. Monte Secades R, Rabuñal Rey R, Teresa Rigueiro Veloso M, Casariego Vales E. La intervención geriátrica puede mejorar el curso clínico de los ancianos frágiles con fractura de cadera. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(17):678.
4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(109):2359-81.
5. 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;24:2135-52.

