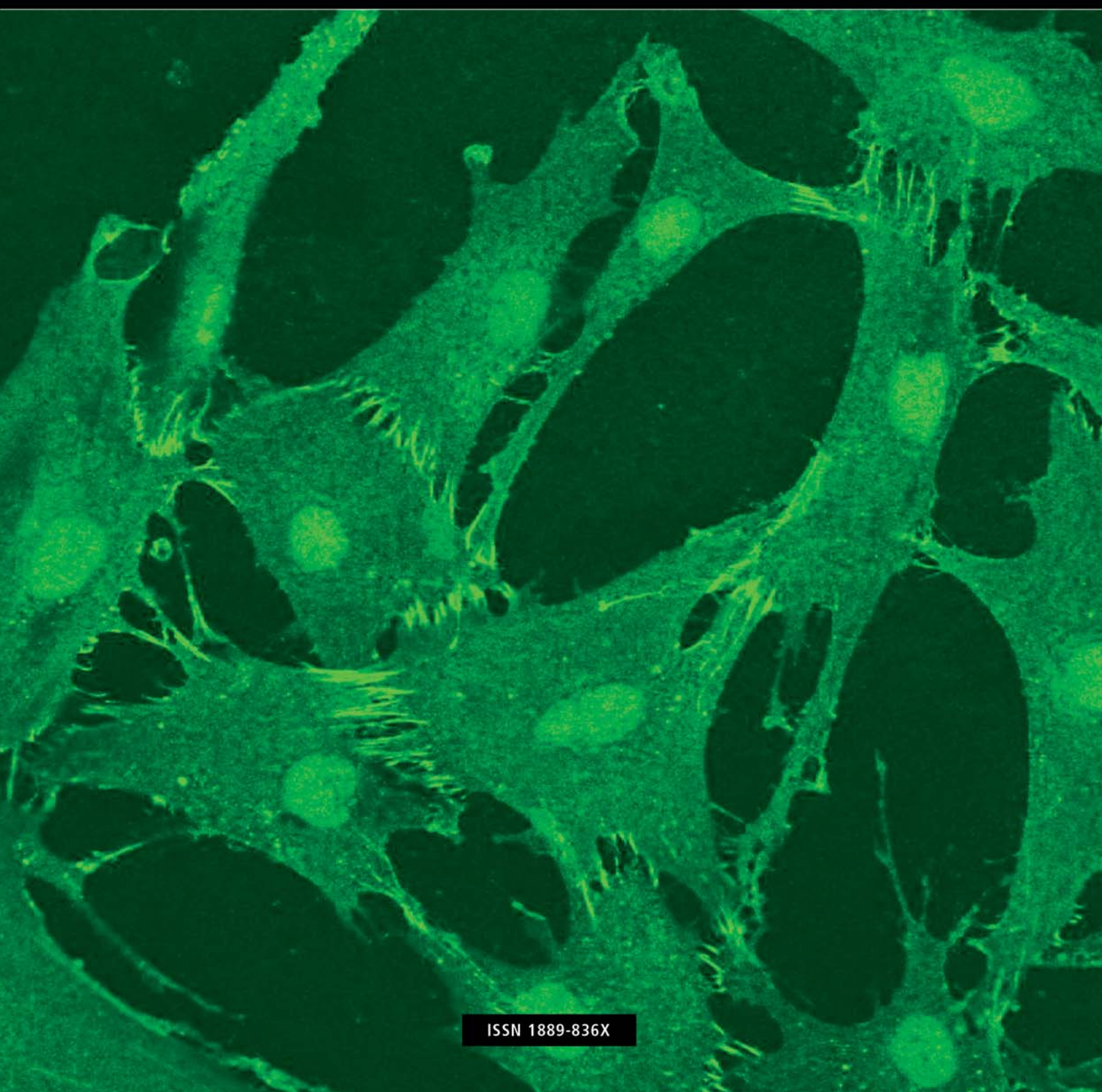
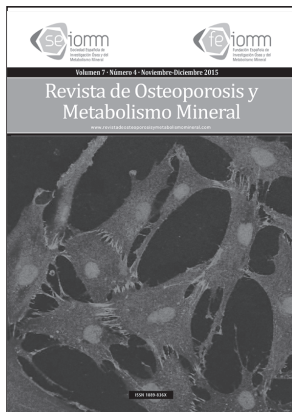


Volumen 7 · Número 4 · Noviembre-Diciembre 2015

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com





Nuestra portada
Osteoblastos humanos en cultivo. El marcaje con un anticuerpo anti-betacatenina revela la presencia de ésta en los núcleos y en las uniones intercelulares

Autores:
José A. Riancho y
Mayte Berciano
(Dpto. Medicina Interna
y Biología Celular,
Hospital Univ. Marqués
de Valdecilla-Universidad
de Cantabria-IDIVAL)

Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente

Francesc Xavier Nogués Solán

Vicepresidente

José Manuel Olmos Martínez

Secretaria

Carmen Gómez Vaquero

Tesorera

Arancha Rodríguez de Cortazar

Vocal 1

Cristina Carbonell Abella

Vocal 2

Antonio Cano Sánchez

Velázquez, 94 (1^a planta)
28006 Madrid

Tel: +34-625 680 737

Fax: +34-917 817 020

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



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

Tel: +34-915 538 297

e-mail: correo@ibanezplaza.com

<http://www.ibanezplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

David Shea

Impresión

Gráficas 82, S.L.

Soporte Válido: 32/09-R-CM

Depósito Legal: M-3643-2013

ISSN: 1889-836X

Envío de originales: romm@ibanezplaza.com

SUMARIO

Vol. 7 - Nº 4 - Noviembre-Diciembre 2015

- 83 EDITORIAL**
¿Protección gástrica o protección ósea? El dilema de los inhibidores de la bomba de protones
Pino Montes J del
- 85 ORIGINALES**
Factores relacionados con la respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador (teriparatida/PTH 1-84) en pacientes con osteoporosis severa. Resultados preliminares
Gifre L, Monegal A, Filella X, Muxi A, Guañabens N, Peris P
- 91 El receptor 2 de VEGF (VEGFR2) y el receptor 1 de la PTH (PTH1R) actúan como mediadores de la respuesta anti-apoptótica al estímulo mecánico en las células osteocíticas MLO-Y4**
Maycas M, Fernández de Castro L, Bravo B, García de Durango C, Forriol F, R. Gortázar A, Esbrit P
- 98 Evolución de la DMO durante el tratamiento con inhibidores de aromatasa y su relación con el gen CYP11A1: estudio prospectivo de la cohorte B-ABLE**
Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, García-Giralt N, Garrigos L, Albanell J, Martínez-García M, González I, Martos T, Díez-Pérez A, Tusquets I, Nogués X
- 107 Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar**
Vera Rodríguez S, Martín Bethencourt E, Calvo Hernández LM, Hernández Hernández D, Saavedra Santana P, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M
- 112 NOTA CLÍNICA**
Síndrome general y dolores óseos en un paciente tratado con tenofovir
Arnaiz de las Revillas F, Marcote Ibáñez C, González-Lamuño D, García Unzueta M, Lino Montenegro E, Riancho JA
- 115 REVISIONES**
Revisión de la incidencia de la fractura de cadera en España
Fernández-García M, Martínez J, Olmos JM, González-Macías J, Hernández JL
- 121 Tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera en el mundo**
Fernández-García M, Martínez J, Olmos JM, González-Macías J, Hernández JL
- 133 DOCUMENTO ESPECIAL**
Resumen del Congreso Anual de la American Society for Bone and Mineral Research 2015. Una visión general subjetiva
Sosa Henríquez M

Indexada en las siguientes bases de datos: Scielo, IBECs, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, 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.

Revisores Volumen 7 (2015)

Pilar Aguado Acín	Pau Lluch Mesquida
Miguel Arias Paciencia	M ^a Luisa Mariñoso Barba
Chesús Beltrán Audera	Guillermo Martínez Díaz-Guerra
Pere Benito Ruíz	Leonardo Mellivobsky Sandler
Miguel Bernard Pineda	Manuel Muñoz Torres
José Antonio Blázquez Cabrera	Manuel Naves Díaz
M ^a Jesús Cancelo Hidalgo	José Luis Neyro Bilbao,
Pedro Carpintero Benítez	Norberto Ortego Centeno
Javier del Pino Montes	Enrique Raya Álvarez
Silvana di Gregorio	Rebeca Reyes García
Manuel Díaz Curiel	José Antonio Riancho Moral
Alberto García Vadillo	Antonia Rodríguez Hernández
M ^a Jesús Gómez de Tejada Romero	Manuel Rodríguez Pérez
Milagros González Béjar	Inmaculada Ros Villamajó
Jenaro Graña Gil	Manuel Sosa Henríquez
Federico Hawkins Carranza	Antonio Torrijos Eslava

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

Comité Editorial

Teresita Bellido, PhD

Department of Medicine, Division of Endocrinology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, Indiana. Estados Unidos

Ernesto Canalis, MD, PhD

Director, Center for Skeletal Research. Professor of Orthopedic Surgery and Medicine New England Musculoskeletal Institute University of Connecticut Health Center. Farmington, CT. Estados Unidos

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires. Argentina

Patricia Clark Peralta, MD, PhD

Facultad de Medicina, UNAM. Unidad Clínica Epidemiológica. Hospital Infantil Federico Gómez. México DF. México

Dr. Carlos Mautalen

Profesor Consultor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Director de "Mautalen, Salud e Investigación". Buenos Aires. Argentina.

Lilian I Plotkin, PhD

Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis, Indiana. Estados Unidos

Dr. Manuel Díaz Curiel

Universidad Autónoma de Madrid. Unidad de Metabolismo Óseo. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Instituto de Investigación FJD. Fundación Hispana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (FHOEMO). Madrid. España

Dr. Adolfo Díez Pérez

Universidad de Barcelona. Servicio de Medicina Interna. Instituto Municipal de Investigación Médica. (IMIM). Hospital del Mar. Barcelona. España

Dr. Francesc Xavier Nogués Solán

Universidad Autónoma de Barcelona. Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA). Departamento de Medicina Interna, Parc de Salut Mar – RETICEF. Barcelona. España

Dr. Manuel Sosa Henríquez (Director)

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Hospital Universitario Insular. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria. España

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

Universidad de Sevilla. Departamento de Medicina. Sevilla. España

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín

María José Américo García

Miguel Arias Paciencia

Emilia Aznar Villacampa

Chesús Beltrán Audera

Pere Benito Ruiz

Santiago Benito Urbina

Miguel Bernard Pineda

Josep Blanch i Rubió

José Antonio Blázquez Cabrera

José Ramón Caeiro Rey

Javier Calvo Catalá

M^a Jesús Cancelo Hidalgo

Jorge Cannata Andía

Antonio Cano Sánchez

Cristina Carbonell Abella

Jordi Carbonell Abelló

Pedro Carpintero Benítez

Enrique Casado Burgos

Santos Castañeda Sanz

Jesús Delgado Calle

Bernardino Díaz López

Casimira Domínguez Cabrera

Fernando Escobar Jiménez

José Filgueira Rubio

Jordi Fiter Areste

Juan José García Borrás

Juan Alberto García Vadillo

Eduardo Girona Quesada

Carlos Gómez Alonso

Milagros González Béjar

Jesús González Macías

Emilio González Reimers

Jenaro Graña Gil

Silvana di Gregorio

Daniel Grinberg Vaisman

Nuria Guañabens Gay

Roberto Güerri Fernández

Federico Hawkins Carranza

Diego Hernández Hernández

José Luis Hernández Hernández

Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

Esteban Jódar Gimeno

Pau lluch Mezquida

M^a Luisa Mariñoso Barba

Guillermo Martínez Díaz-Guerra

María Elena Martínez Rodríguez

Leonardo Mellivobsky Saldier

Manuel Mesa Ramos

Ana Monegal Brancos

Josefa Montoya García

María Jesús Moro Álvarez

Manuel Muñoz Torres

Laura Navarro Casado

Manuel Naves García

José Luis Neyro Bilbao

Xavier Nogués Solán

Joan Miquel Nolla Solé

José Antonio Olmos Martínez

Norberto Ortego Centeno

Santiago Palacios Gil-Antuñano

Esteban Pérez Alonso

Ramón Pérez Cano

José Luis Pérez Castrillón

Pilar Peris Bernal

Concepción de la Piedra Gordo

José Manuel Quesada Gómez

Enrique Raya Álvarez

Rebeca Reyes García

José Antonio Riancho Moral

Luis de Río Barquero

Luis Rodríguez Arboleya

Arancha Rodríguez de Gortázar

Alonso-Villalobos

Minerva Rodríguez García

Antonia Rodríguez Hernández

Manuel Rodríguez Pérez

Inmaculada Ros Villamajó

Rafael Sánchez Borrego

Oscar Torregrosa Suau

Antonio Torrijos Eslava

Carmen Valdés y Llorca

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Ana Weruaga Rey

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana

José María Limiñana Cañal

SUMMARY

Vol. 7 - Nº 4 - November-December 2015

83 EDITORIAL

Gastric protection or bone protection? The dilemma of proton-pump inhibitor

Pino Montes J del

85 ORIGINAL ARTICLES

Factors related to bone forming inadequate response to treatment (teriparatide/PTH 1-84) in patients with severe osteoporosis. Preliminary results

Gifre L, Monegal A, Filella X, Muxi A, Guañabens N, Peris P

91 The VEGF (VEGFR2) 2 receptor and PTH (PTH1R) 1 receptor act as mediators in the anti-apoptotic response to mechanical stimulus in MLO-Y4 osteocyte-like cell

Maycas M, Fernández de Castro L, Bravo B, García de Durango C, Forriol F, R. Gortázar A, Esbrit P

98 BMD evolution during treatment with aromatase inhibitors and its relation to the CYP11A1 gene: prospective study in the B-ABLE cohort

Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, Servitja S, García-Giralt N, Garrigos L, Albanell J, Martínez-García M, González I, Martos T, Díez-Pérez A, Tusquets I, Nogués X

107 Inappropriate use of proton-pump inhibitors and fragility fracture risk. A preliminary study

Vera Rodríguez S, Martín Bethencourt E, Calvo Hernández LM, Hernández Hernández D, Saavedra Santana P, Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M

112 CLINICAL NOTE

General and bone pain syndrome in a patient treated with tenofovir

Arnaiz de las Revillas F, Marcote Ibáñez C, González-Lamuño D, García Unzueta M, Lino Montenegro E, Riancho JA

115 REVIEWS

Review of the incidence of hip fracture in Spain

Fernández-García M, Martínez J, Olmos JM, González-Macías J, Hernández JL

121 Secular trend in the incidence of hip fractures in the world

Fernández-García M, Martínez J, Olmos JM, González-Macías J, Hernández JL

133 SPECIAL DOCUMENT

Summary of the Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 2015. A subjective overview

Sosa Henríquez M

¿Protección gástrica o protección ósea? El dilema de los inhibidores de la bomba de protones

Pino Montes J del

Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Salamanca - Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca (España)

Correo electrónico: jpino@usal.es

La llegada de los inhibidores H2 y más tarde los inhibidores de la bomba de protones (IBP) cambió la evolución clínica de la patología esófago-gástrica, reduciendo enormemente la frecuencia de la úlcera péptica y sus complicaciones. En la actualidad son utilizados en una alta proporción de pacientes con muy diversas situaciones clínicas¹. Están indicados en tratamiento del reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger-Ellison, *ulcus* duodenal, úlcera gástrica y úlcera péptica inducida por AINE. Sus indudables beneficios debidos a su efecto preventivo sobre el *ulcus* y su buena tolerancia les han llevado a ser considerado como un popular fármaco “protector gástrico”, seguro sin apenas efectos adversos, y empleado en muchas situaciones fuera de indicación.

Pero no debe olvidarse que el bloqueo de la secreción ácida por los IBP es la causa de algunos efectos no deseados². El aumento de infecciones intestinales y sistémicas se ha atribuido al descenso de la secreción ácida gástrica y su capacidad bactericida. Otras infecciones, como neumonías, también son más frecuentes entre los pacientes tratados con IBP. La capacidad de producción de vitamina B₁₂ y su absorción intestinal puede estar reducida por malabsorción. También se ha descrito una reducción del efecto antiagregante de clopidogrel. Algunos cánceres, especialmente el de colon, podrían ser más frecuentes. Por último, hay que destacar el aumento del riesgo de fractura en pacientes tratados durante largo tiempo con IBP. En este número se presenta un estudio de Vera Rodríguez *et al.*³ sobre su posible asociación con un aumento de fracturas en la población de Canarias, y confirman el aumento de fracturas no traumáticas en el grupo de pacientes mayores de 50 años en tratamiento de larga duración con IBP en relación con los que nunca lo han tomado.

Esta relación entre IBP y fracturas ha llamado la atención en los últimos 10 años, mucho tiempo después de la introducción de los IBP. Diversos estudios observacionales han mostrado relación entre el consumo de IBP y la presencia de fracturas osteoporóticas de cadera, vertebrales y de muñeca. En general, se asocian a los tratamientos con altas dosis o periodos superiores a 12 meses. Los resultados son contradictorios, ya que no todos los estudios confirmaron los mismos hallazgos. Los estudios son metodológicamente heterogéneos y tienen numerosas variables de confusión, lo que explicaba la falta de coherencia en los hallazgos. Por desgracia no se disponen de estudios controlados, ya que este efecto adverso no se había detectado en los ensayos clínicos sobre el uso de IBP a largo plazo, principalmente porque no habían sido diseñados con el objetivo de valorar fracturas por fragilidad.

En 2011 se publicaron algunos meta-análisis partiendo de estudios epidemiológicos de cohortes y casos-controlados que confirmaron la asociación entre el consumo crónico de IBP y un aumento de las fracturas por fragilidad en mujeres postmenopáusicas y varones mayores. Ante esta evidencia, las agencias reguladoras de medicamentos, incluidas la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*), decidieron emitir alertas sobre este riesgo.

En el meta-análisis realizado por Ngamruengphong *et al.*⁴ se incluían 10 estudios observacionales (4 de cohortes y 6 de casos y controles) con una población de varones y mujeres entre los que se identificaron más de 200.000 fracturas. En los pacientes que habían consumido IBP el riesgo de fractura estaba incrementado, con una OR de 1,25 (intervalo de confianza (IC 95%: 1,14-1,37) para la fractura de cadera, de 1,50 (IC 95%: 1,3-1,72) para la fractura vertebral y de 1,09 (IC 95%: 0,95-1,24) para la de muñeca. La heterogeneidad del diseño de estos estudios limitó el análisis sobre la influencia de otros factores relacionados con el tratamiento con IBP. Los resultados de un segundo meta-análisis coincidieron con los del anterior⁵. Se incluyeron dos artículos más y se analizaron, además, estudios con pacientes tratados con inhibidores de los receptores H2 (IRH2). Sus resultados fueron consistentes con el meta-análisis de Ngamruengphong *et al.*, y encontraron también aumento del riesgo de fractura, de magnitud similar, en los pacientes con IBP. La OR para la fractura vertebral fue de 1,5 (IC 95%: 1,32-1,72) y para fractura de cadera de 1,23 (IC 95%: 1,11-1,36), siendo para el total de las fracturas de 1,20 (IC 95%: 1,11-1,30). Sin embargo, no se confirmó que existiera asociación entre el tratamiento con los IRH2 y las fracturas.

En ambos estudios el aumento de las fracturas es proporcionalmente discreto después de ajustar por diversos factores de riesgo. Sin embargo, al extrapolar estos resultados a la población general, en la que el uso de los IBP en la población de riesgo de osteoporosis y fractura es frecuente, el peso de este efecto adverso se hace importante. Estos estudios presentaban mucha heterogeneidad en relación con la intensidad del riesgo y la duración del tiempo de tratamiento hasta la aparición de las fracturas, así como cierta variabilidad en relación con los factores de confusión para los que se ajustaron los resultados. A pesar de estas limitaciones, la aparición de fracturas se ha observado especialmente en pacientes con mayores dosis, mayor adherencia y más larga duración del tratamiento con IBP. En general, este aumento de la tasa de fractura es independiente de otros factores de riesgo de fracturas, incluida la densidad mineral ósea. Pero algunos autores han encontrado que, además del consumo crónico de IBP, el uso del tabaco es un factor de riesgo de fractura de cadera en la mujer postmenopáusica⁶.

Posteriormente han aparecido nuevos datos que refuerzan esta evidencia. En los últimos años se han publicado varios estudios de cohorte prospectivos. Entre ellos un estudio en la cohorte canadiense CaMos con hombres y mujeres en los que se encontró que, tras 10 años de seguimiento, los pacientes que habían usado IBP tenían un incremento de las fracturas incidentales no traumáticas independientes de numerosos factores de riesgo conocidos. El riesgo de fractura se calculó mediante cociente de riesgo (HR) que fue de 01,75 (IC 95%: 1,41-2,17) para el total de las fracturas⁷. Después de ajustar por varios factores de riesgo, entre ellos la densidad mineral ósea de cuello femoral, la asociación permaneció significativa, con una HR de 1,40 (IC 95%: 1,11-1,77). En otro estudio de cohortes en mujeres postmenopáusica australianas (*Australian*

Longitudinal Study on Women's Health) se valoraron los datos de 4.432 mujeres seguidas durante más de 10 años, y se encontró que había un aumento de fracturas asociado a fracturas osteoporóticas (HR=1,29, IC 95%: 1,08-1,55). En este estudio se evaluó esta asociación según el fármaco utilizado, encontrando que el riesgo estaba incrementado con el empleo de cualquier IBP, especialmente esomeprazol (HR=2,06, IC 95%: 1,37-3,10)⁸. En un estudio de casos y controles con más de 6.500 varones mayores de 45 años tratados con IBP se confirmó su relación con el aumento del riesgo de fractura, especialmente en aquellos más adherentes y con un consumo de larga duración⁹.

El mecanismo de acción por el que los IBP aumentan el riesgo de fractura es desconocido, aunque se han propuesto algunas hipótesis: disminución de la absorción intestinal de calcio y vitamina B₁₂ o la acción directa de los IBP sobre la bomba de protones de los osteoclastos.

La disminución de la absorción intestinal de calcio y otros minerales está basada en estudios experimentales y humanos. La absorción intestinal de carbonato cálcico es pH-dependiente y algunos estudios señalan que en los pacientes con hipo o aclorhidria se reduce la absorción de carbonato cálcico, especialmente en la mujeres ancianas en ayunas¹⁰. Esta alteración de la absorción de calcio no se ha comprobado en los varones por debajo de los 50 años¹¹. La inhibición de la secreción ácida gástrica podría contribuir a disminuir la absorción de vitamina B₁₂ y, de este modo, facilitar una homocistinuria. La reducción de homocistina podría dificultar su incorporación al colágeno óseo y, en consecuencia, facilitar las fracturas.

Algunos datos experimentales señalan que la acción de los IBP podría influir directamente sobre las células óseas. En este sentido, la acción osteoclástica podría resentirse debido a la inhibición de la bomba de protones de que disponen los osteoclastos. De este modo se llegaría a una situación metabólica con bajo remodelado. No hay datos sobre cuál puede ser el significado clínico real de esta acción. Por otro lado, la acción de los IBP en el hueso podría estar relacionada con un aumento de la histamina, ya que el bloqueo de los receptores H1 previene el aumento del riesgo de fractura inducido por los IBP¹².

De cualquier modo, el aumento del riesgo de fractura observado en los pacientes tratados con estos fármacos no parece estar relacionado con una disminución de la densidad mineral ósea o un aceleración de su pérdida ósea. Algunos estudios han encontrado que los pacientes que inician tratamiento con IBP tienen una densidad mineral ósea baja, pero ésta no se modifica de forma importante durante el tratamiento¹³.

A la vista de todos estos datos, la EMA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (marzo 2012) emitieron alertas sobre la seguridad de los IBP, en las que advertían de este aumento del riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y de antebrazo en pacientes con tratamiento a largo plazo (más de 1 año) con IBP.

Las ventajas de los IBP son indudables para el tratamiento de los problemas relacionados con el reflujo gastrointestinal y la úlcera péptica en general. Y en estos casos el riesgo-beneficio es favorable a este último. Sin embargo, como señalan Vera Rodríguez *et al.* en su artículo³, en una gran proporción de pacientes así tratados no está clara cuál es la indicación del tratamiento. En muchas ocasiones se ha asumido que el riesgo de prevención de úlcera péptica en sujetos en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos podría extrapolarse a los pacientes con polimedición, pero esta posibilidad no está probada. En estos pacientes en los que los beneficios son inciertos, el riesgo de fractura, aunque sea pequeño, no es asumible.

Podría pensarse que el riesgo inducido por los IBP podría ser controlado con fármacos antifracturarios como los bis-

fosfonatos (BSF). Sin embargo, los datos disponibles no avalan esta hipótesis. Yang *et al.*, en un reciente meta-análisis, analizan 4 estudios que incluyen más de 57.000 pacientes observando las posibles ventajas de la combinación de IBP y BSF. Contrariamente a lo esperado, esta combinación tiene más riesgo de fractura que los IBP solos (OR=1,52). El riesgo de fractura vertebral tiene una OR de 1,60 (IC 95%: 1,13-2,26)¹⁴.

Con todos estos datos, parece razonable pensar que el tratamiento con IBP es un factor de riesgo de fractura que se ve incrementado entre un 9-75%. Este efecto indeseable es un efecto de clase, ya que se mantiene cuando se analizan los diferentes IBP por separado. Este riesgo es posible que no pueda ser anulado por el uso concomitante de BSF. No hay contraindicación en el uso de IBP en pacientes con osteoporosis o con riesgo de fractura; no obstante, a la vista de los datos disponibles, es necesario actuar juiciosamente a la hora de indicar el bloqueo de la producción de secreción ácida gástrica con IBP, especialmente en las mujeres postmenopáusicas y varones de más de 50 años.

Bibliografía

1. Neila Calvo S, Nan Nan D, García Ibarbia C, Olmos Martínez JM, González Macías J, Hernández Hernández JL. La realidad de la osteoporosis en el paciente hospitalizado en Medicina Interna. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2013;5:141-5.
2. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:443-54.
3. Vera Rodríguez J, Martín Bethencourt E, Calvo Hernández LM, Hernández Hernández D, Saavedra Santana P, Gómez de Tejada Romero MJ, et al. Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2015;7:107-11.
4. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18.
5. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011;48:768-76.
6. Khalili H, Huang SH, Jacobson BC, Camargo CA, Diane Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372.
7. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD, and CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013;24: 1161-8.
8. Van der Hoorn MM, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GM. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81:675-82.
9. Adams AL, Black MH, Zhang JL, Shi JM, Jacobsen SJ. Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol* 2014;24:286-90.
10. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3:165-82.
11. Sharara AI, El-Halabi MM, Ghaith OA, Habib RH, Mansour NM, Malli A, et al. Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: A prospective matched controlled study. *Metabolism* 2013;62:518-26.
12. Abrahamsen B, Vestergaard P. Proton pump inhibitor use and fracture risk-effect modification by histamine H1 receptor blockade. *Observational case-control study using National Prescription Data. Bone* 2013;57:269-71.
13. Yang S, Chen Q, Wei H, Zhang F, Yang DL, Shen Y, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:4899-910.
14. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:136-9.

Gifre L¹, Monegal A¹, Filella X², Muxi A³, Guañabens N¹, Peris P¹

1 Unidad de Patología Metabólica Ósea - Servicio de Reumatología - Hospital Clínic de Barcelona (España)

2 Servicio de Bioquímica y Genética Molecular - Hospital Clínic de Barcelona (España)

3 Servicio de Medicina Nuclear - Hospital Clínic de Barcelona (España)

Factores relacionados con la respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador (teriparatida/PTH 1–84) en pacientes con osteoporosis severa. Resultados preliminares

Correspondencia: Laia Gifre - Hospital Clínic - Servicio de Reumatología - Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)
Correo electrónico: lgifre@clinic.ub.es

Fecha de recepción: 06/07/2015

Fecha de aceptación: 30/09/2015

Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 36º Congreso de la ASBMR (Houston, 2014).

Resumen

El objetivo de este estudio ha sido analizar la evolución de la masa ósea a largo plazo tras tratamiento osteoformador (teriparatida o PTH 1-84) en pacientes con osteoporosis severa, y determinar la frecuencia y los factores relacionados con una respuesta inadecuada (RI) al tratamiento.

Métodos: Se incluyeron 49 pacientes (46 mujeres:3 hombres) con una edad media de 69,5±11,1 años, tratados con teriparatida (41) o PTH1-84 (8) durante 18/24 meses (84% tenían fracturas vertebrales y 84% habían recibido tratamiento previamente). Se analizaron: factores de riesgo y causa de osteoporosis, fracturas y tratamiento antiosteoporótico previo. Se valoraron los marcadores de recambio óseo (MRO), los niveles de 25-OH vitamina D (25OHD) basal y a los 3, 6, 12 y 18/24 meses, radiografías de columna dorso-lumbar y densitometría ósea (DMO) previa, a los 12 y 18/24 meses. Se definió RI cuando el cambio de DMO lumbar era <3% a los 18/24 meses.

Resultados: 29% de los pacientes presentaron RI al tratamiento. No se observaron diferencias en la edad, DMO basal, valores de 25OHD y/o MRO entre los pacientes con y sin RI. El 92% de pacientes con RI había seguido tratamiento previo con bisfosfonatos (*vs.* el 79% de los pacientes sin RI, $p=0,34$) durante 7±4,8 años (*vs.* 4,9±4,2 años, $p=0,19$). No se observaron diferencias significativas en la evolución de los MRO tras iniciar el tratamiento entre ambos grupos de pacientes.

Conclusión: El 29% de los pacientes con osteoporosis grave presenta una RI al tratamiento osteoformador. Aunque no se han identificado factores predictores de este tipo de respuesta, es posible que el tratamiento prolongado previo con bisfosfonatos pueda estar relacionado con este hallazgo.

Palabras clave: osteoporosis, respuesta adecuada, teriparatida, PTH, metabolismo óseo, marcadores recambio óseo.

Factors related to bone forming inadequate response to treatment (teriparatide/PTH 1-84) in patients with severe osteoporosis. Preliminary results

Summary

The aim of this study was to evaluate the long-term bone mineral density (BMD) response rate to osteoanabolic treatment in patients with severe osteoporosis and the factors related to "inadequate" response (IR).

Methods: 49 patients (46F:3M) with a mean age of 69.5 ± 11.1 years treated with teriparatide (41) or PTH1-84 (8) during 18/24 months were included (84% had vertebral fractures and 84% had previously received bisphosphonates). Previous skeletal fractures and antiosteoporotic treatment, risk factors and cause of osteoporosis were recorded in all patients. Bone turnover markers (BTM) and 25-OH vitamin D (25OHD) levels were assessed before and at 3, 6, 12 and 18/24 months. Lumbar and femoral BMD and spinal X-ray were assessed at baseline and at 12 and 18/24 months. IR was defined by a lumbar BMD change $<3\%$ at 18/24 months.

Results: 29% of patients showed IR to therapy. No significant differences were observed in age, baseline BMD and BTM and 25OHD levels between patients with or without IR. 92% of IR patients had been previously treated with bisphosphonates (vs 79%, $p=0.34$) during 7 ± 4.8 years (vs 4.9 ± 4.2 years, $p=0.19$). No significant differences were observed between groups in the magnitude of changes in BTM throughout the study.

Conclusions: 29% of patients with severe osteoporosis presented IR to osteoanabolic therapy. Although no predictive factors related to this finding were identified, previous prolonged therapy with bisphosphonates may play a role.

Key words: osteoporosis, adequate response, teriparatide, PTH, bone metabolism, bone turnover markers.

Introducción

La eficacia terapéutica de la mayoría de los tratamientos antiosteoporóticos recomendados en las guías de práctica clínica y en el ámbito de los ensayos clínicos es alta, especialmente cuando ésta se valora mediante la cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, en la práctica clínica habitual, el fallo terapéutico es relativamente frecuente, sobre todo cuando se valora de forma individual. En este sentido, entre el 18 y 35% de los pacientes tratados con antirresortivos, fundamentalmente bisfosfonatos (dependiendo del criterio utilizado), presentan un fallo de respuesta y/o una respuesta inadecuada al tratamiento¹⁻³. Aunque la falta de adherencia suele ser una de las principales causas de respuesta inadecuada, otros factores como las enfermedades asociadas, el tratamiento antiosteoporótico previo, la severidad de la enfermedad o la deficiencia de vitamina D, entre otros, pueden influir en la respuesta al tratamiento antiosteoporótico¹⁻³.

Del mismo modo, el tratamiento osteoformador con hormona paratiroidea (PTH) y/o teriparatida se ha asociado a un marcado aumento de la DMO, del orden del 10,5% en columna lumbar a los 18 meses de tratamiento, y a una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales (65%)⁴⁻⁶. Es interesante recordar que en dicho estudio (el ensayo de referencia), que incluía únicamente pacientes con osteoporosis severa, el tratamiento con teriparatida se asoció a un aumento significativo de la DMO en columna lumbar ($>3\%$) en el 94% de los pacientes a los 18 meses de tratamiento. Por ello, este agente está especialmente indicado en pacientes con osteoporosis severa y múltiples fracturas y/o con respuesta inadecuada a otros tratamientos⁷. Sin embargo, al igual que ocurre con los tratamientos antirresortivos, en la práctica clínica algunos

pacientes presentan una falta de respuesta a este tipo de tratamiento, con cifras que oscilan entre el 8% y 32%⁸⁻¹⁰. Si bien, la causa de esta respuesta deficiente al tratamiento osteoformador no está aclarada, factores como el recambio óseo y el valor de DMO basales, el uso previo de bisfosfonatos y la respuesta inicial de los marcadores de recambio óseo al tratamiento, han sido relacionados con la magnitud de la respuesta de la DMO a largo plazo con dicha terapia^{8,9,11,12}. De hecho, algunos autores recomiendan cuantificar el cambio de los valores de PINP (un marcador de formación ósea) tras iniciar el tratamiento con teriparatida, indicando que si existe un incremento >10 ng/ml a los 3 meses de iniciar el tratamiento, la DMO aumentará de forma significativa a largo plazo¹³⁻¹⁶.

Actualmente, tanto la incidencia como los factores relacionados con la respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador son poco conocidos. Dadas las indicaciones específicas de este tipo de tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con osteoporosis severa y múltiples fracturas, es preciso identificar los factores que puedan repercutir en su eficacia terapéutica.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio ha sido analizar la evolución de la DMO a largo plazo tras tratamiento osteoformador (teriparatida o PTH 1-84) en pacientes con osteoporosis severa, y determinar la frecuencia y los factores relacionados con una respuesta inadecuada al tratamiento.

Pacientes y métodos

Población del estudio

Estudio retrospectivo que incluyó todos los pacientes que siguieron un tratamiento osteoformador (teriparatida o PTH 1-84) durante 18 o 24 meses en una Unidad de Metabolismo Óseo del

Servicio de Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona. Se analizaron los pacientes tratados desde 2006 hasta enero de 2014. Todos los pacientes tratados con teriparatida o PTH seguían un protocolo clínico que comprendía:

- *Análisis de factores de riesgo de osteoporosis:* antecedentes familiares de fractura de fémur, historia personal de fracturas, consumo de tabaco y alcohol, ingesta de calcio por dieta (mg/día) y antecedentes de litiasis renal.

- *Valoración de la causa de la osteoporosis, las comorbilidades y el tratamiento concomitante:* incluyendo el tratamiento con glucocorticoides, y la presencia, tipo y duración del tratamiento antiosteoporótico previamente recibido. Se consideró tratamiento antiosteoporótico prolongado aquél con una duración superior a 5 años.

- *Determinaciones analíticas:* para las que se practicó extracción sanguínea entre las 8 y 10 de la mañana, tras ayuno nocturno, en el momento basal (previo al inicio del tratamiento) y a los 3, 6, 12 y 18 o 24 meses del tratamiento, realizándose un perfil de bioquímica que incluía calcio, fosfato, creatinina, fosfatasa alcalina total (FAT), niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) y PTH, determinados por técnicas estándares.

Asimismo, se determinaron los siguientes marcadores bioquímicos de formación: fosfatasa alcalina ósea (FA ósea, IDS, Vitro) y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP, método automatizado Cobas e411, Roche), y de resorción ósea: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTx, método automatizado Cobas e411, Roche) y telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTx urinario, método ELISA, Osteomark).

- *Cuantificación de la DMO:* la DMO de columna lumbar y fémur proximal (fémur total y cuello femoral) se cuantificó en todos los pacientes mediante absorciometría dual de rayos X (DXA; Lunar Prodigy, Radiation Corporation Madison, Wisconsin, EE.UU.) en el momento basal y a los 12 y 18 o 24 meses de tratamiento. Las categorías densitométricas de riesgo (DMO normal, osteopenia y/o osteoporosis) fueron definidas según los criterios de la OMS¹⁷.

- *Estudio radiológico:* se realizaron radiografías de columna dorsal y lumbar (antero-posterior y lateral) en el momento basal y a los 12 y 18 o 24 meses de tratamiento. Se identificaron las fracturas vertebrales basales y durante el seguimiento según los criterios de Genant¹⁸.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital.

Análisis estadístico

Se definió "respuesta inadecuada" como una disminución o un aumento de la DMO lumbar inferior al 3% a los 18/24 meses de tratamiento⁹. Además, se analizó el porcentaje de pacientes con un aumento de los valores de PINP >10 mg/ml a los 3 meses del inicio del tratamiento osteoformador en todos los pacientes¹³. Se incluyeron únicamente los pacientes que habían seguido tratamiento correctamente con teriparatida *vs.* PTH durante 18/24 meses.

Los resultados se han expresado mediante la media \pm desviación estándar de la media (DE). Las diferencias entre medias de las variables continuas se analizaron mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, y las diferencias entre proporciones mediante la prueba de Fisher. Para la comparación entre variables apareadas se utilizó el Test de Wilcoxon. Para valorar asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. El valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 18.0, Chicago, EE.UU.).

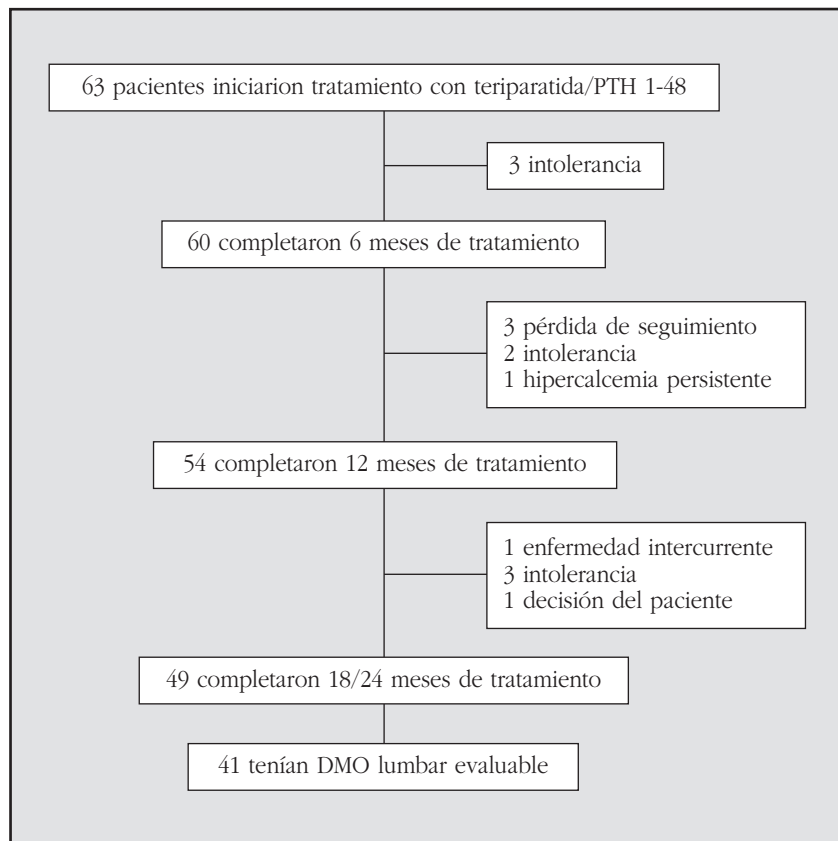
Resultados

La figura 1 muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos. Se incluyeron 63 pacientes, de los que 49 completaron los 18/24 meses de tratamiento. Las características clínicas de los pacientes incluidos se muestran la tabla 1. De forma breve, se incluyeron 46 mujeres y 3 varones con una edad media de $69,5 \pm 11,1$ años; 41 fueron tratados con teriparatida y 8 pacientes con PTH 1-84 durante 18 o 24 meses. El 84% de los pacientes tenía fracturas vertebrales previas, con una media de 5 fracturas por paciente, y el 84% habían recibido tratamiento previo con bisfosfonatos. La principal causa de osteoporosis fue la postmenopáusica en 32 pacientes (65%), seguida de osteoporosis por glucocorticoides ($n=11$; 22%) y miscelánea en 6 pacientes.

El 29% de los pacientes presentó una respuesta inadecuada al tratamiento a los 18/24 meses. Tal y como se muestra en la tabla 1, no se observaron diferencias en la edad, valores basales en la DMO y en los marcadores de formación y resorción ósea. Tampoco se observaron diferencias en los valores de 25OHD entre los pacientes con y sin respuesta adecuada al tratamiento. Aunque no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes tratados previamente con bisfosfonatos ni en la duración previa de dicho tratamiento entre ambos grupos de pacientes, los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador habían seguido con más frecuencia tratamiento previo con bisfosfonatos (92% *vs.* 79%, $p=0,34$) y durante más tiempo ($7 \pm 4,8$ *vs.* $4,9 \pm 4,2$ años, $p=0,19$) (Tabla 1).

Como cabe esperar, se observaron diferencias significativas en la evolución de la DMO entre ambos grupos de pacientes (Figura 2). Así, los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento presentaron una pérdida de la DMO, tanto en columna lumbar (DMO lumbar: -2,7% a los 12 meses, $p=0,646$; -3,4% a los 24 meses, $p=0,021$) como en fémur proximal (DMO fémur total: -2,8% a los 12 meses, $p=0,261$; -0,6% a los 24 meses, $p=0,475$. DMO cuello de fémur: -1,7% a los 12 meses, $p=0,477$; -3,12% a los 24 meses, $p=0,333$), mientras que los pacientes con respuesta adecuada presentaron un incremento significativo de la DMO lumbar (12 meses: 9,4%, $p < 0,001$; 24 meses: 12,8%, $p < 0,001$) y la DMO femoral (fémur total: 12 meses: 4,02%, $p=0,008$; 24 meses: 4,5%, $p=0,001$; cuello de fémur: 12 meses: 2,7%, $p=0,049$; 24 meses: 6,8%, $p < 0,001$).

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos



No se observaron diferencias significativas en la evolución de los marcadores de formación y resorción ósea entre ambos grupos de pacientes a lo largo del estudio (Tabla 2). Tampoco se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes con un incremento de los valores de PINP >10 ng/mL a los 3 meses de tratamiento entre ambos grupos de pacientes (Respuesta inadecuada: 82% *vs.* respuesta adecuada: 91%, $p=0,422$), ni en la evolución de los valores de 25OHD durante el seguimiento (Tabla 2).

La incidencia de fracturas por fragilidad (≥ 2) fue similar en ambos grupos de pacientes (14% *vs.* 16%, $p=ns$).

El cambio de la DMO lumbar y/o femoral a los 18/24 meses no se relacionó con el cambio en el valor de los marcadores de formación y/o resorción a inicio del tratamiento (3 y 6 meses de tratamiento) (datos no mostrados).

Discusión

Los resultados preliminares de este estudio muestran que un porcentaje relativamente alto de pacientes con osteoporosis severa presenta una respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador cuando éste se analiza mediante la cuantificación de la DMO. Así, alrededor del 30% de pacientes incluidos en este estudio presentaron una respuesta inadecuada, con ausencia de aumento significativo de la DMO a los 18/24 años de tratamiento. Sin embargo, debe recordarse que estos pacientes tenían una osteoporosis asociada a múltiples fracturas y que, además, habían seguido tratamiento previo con bisfosfonatos duran-

te varios años. Aunque no hallamos factores relacionados con la respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador, los pacientes con este tipo de respuesta tenían una tendencia a haber seguido tratamiento previo con bisfosfonatos con mayor frecuencia y durante más tiempo, con una media de 7 años de tratamiento.

Sin embargo, en la mayoría de pacientes (70%) se observó un marcado aumento de la DMO a los 18/24 meses de tratamiento, del orden del 12% en columna lumbar y 4,5% en fémur proximal; un resultado de magnitud similar a los datos publicados en estudios de referencia^{4,6}, pero que difiere en la incidencia de respuesta inadecuada comparada con dichos estudios. Así, sólo el 6% de los pacientes incluidos en el estudio de Neer *et al.*⁶ presentaron una respuesta inadecuada al tratamiento con teriparatida, un hallazgo que se observó en alrededor

del 30% de nuestros pacientes. Además, este grupo de pacientes no sólo no experimentó un aumento de la DMO con el tratamiento osteoformador, sino que presentó una pérdida de masa ósea en columna lumbar y fémur proximal del orden del -3,4% y -0,6%, respectivamente. Aunque las causas de esta mayor incidencia de fallo terapéutico no están aclaradas, es posible que la gravedad de la enfermedad y el tratamiento previo con bisfosfonatos hayan contribuido, en parte, en estos resultados. En este sentido, nuestros pacientes tenían una osteoporosis más severa, con una media de 5 fracturas vertebrales por paciente, el doble que en los estudios de referencia, y con frecuencia (>80%) habían seguido tratamiento previo con bisfosfonatos, un hecho que sólo se observaba en el 14-16% de los pacientes de los estudios referenciales⁶. De hecho, estudios recientes también indican una mayor incidencia de respuesta inadecuada tras tratamiento osteoformador, que alcanza hasta el 32% de pacientes en el estudio de Chen *et al.*⁹, habiéndose sugerido que la DMO y remodelado óseo basal (especialmente los valores bajos de PINP) y el tratamiento previo con bisfosfonatos podrían influir en la magnitud de la respuesta terapéutica con estos agentes^{8,11,18}. En nuestro estudio, aunque las diferencias en el porcentaje y la duración del tratamiento previo con bisfosfonatos entre ambos grupos de pacientes no fueron significativas, más del 90% de los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador había seguido tratamiento previo con bisfosfonatos durante un tiempo medio de 7 años, lo que sugiere un posible efecto inhibitorio de este tipo de tratamiento.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos

	Todos los pacientes (n=49)	Respuesta adecuada (n=29)	Respuesta inadecuada (n=12)	p
Mujeres/Hombres (n)	46/3	27/2	12/0	0,351
Edad (años)	69,5±11,1	68±11	70±11	0,641
IMC (kg/m ²)	26±5	25±5	27±5	0,483
Tratamiento				
Teriparatida/PTH 1-84 (n)	41/8	25/4	10/2	0,813
Duración del tratamiento (meses)	21±3	21±3	20±3	0,47
Fracturas esqueléticas				
Fracturas vertebrales previas (%)	84	86	75	0,386
Número de fracturas vertebrales previas (n)	5±4	5±4	4±4	0,832
DMO basal				
Lumbar (g/cm ²)	0,775±0,161	0,733±0,146	0,812±0,166	0,197
Fémur total (g/cm ²)	0,701±0,121	0,674±0,087	0,701±0,157	0,474
Tratamiento antiosteoporótico previo				
Pacientes con BF previos (%)	84	79	92	0,339
Duración del BF previo (años)	5,8±4,5	4,9±4,2	7±4,8	0,195
Tiempo de discontinuación del BF (meses)	3,2±7,3	2,8±6,8	3,1±8,6	0,635
Comorbilidades				
Tratamiento con glucocorticoides (%)	22	21	17	0,767

IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea; BF: bisfosfonato.

Tabla 2. Evolución de los parámetros bioquímicos y marcadores de remodelado óseo a los 3 y 6 meses del tratamiento osteoformador, en los pacientes con respuesta adecuada (RA) e inadecuada (RI) al tratamiento

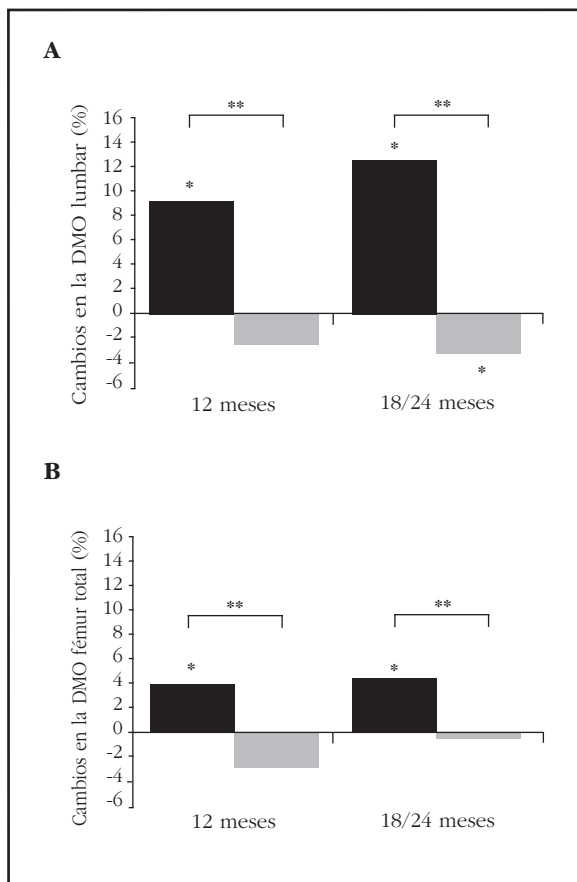
	Basal		3 meses		6 meses	
	RA	RI	RA	RI	RA	RI
Calcio (mg/dL)	9,7±0,6	9,8±0,4	9,9±0,7	9,5±1,8	9,9±0,7	9,9±0,5
FA ósea (ng/mL)	14,9±7,4	14,1±4,7	23,3±13,7	23,7±13,8	34,5±36,2	45,3±43,3
PINP (ng/mL)	45±42	36±33	132±140	126±156	184±127	191±227
CTx (ng/mL)	0,42±0,38	0,24±0,07	0,85±0,76	1,06±1,72	1,02±0,5	1,16±1,14
NTx (ng/mL)	55±43	41±24	98±82	98±99	107±63	111±72
25OHD (ng/mL)	32±17	27±10	22±11	22±5	25±12	23±4

Como se ha indicado previamente, varios estudios inciden en el papel de los marcadores de remodelado óseo^{8,9,11,12,15,16,19} para predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento osteoformador a largo plazo^{9,12,19}, especialmente cuando se utiliza el marcador de formación PINP^{12,16}. En este sentido, Eastell *et al.*¹³ en un estudio *post-boc*, señalaron que la cuantificación del cambio de PINP a los 3 meses de iniciar el tratamiento con teriparatida permitía identificar a los pacientes que presentarían un aumento significativo de la DMO a largo plazo, concretamente si el incremento era superior a 10 ng/mL^{9,12-16}. En nuestro estudio se observó un marcado aumento en los valores de todos los marcadores de remodelado óseo tras iniciar el tratamiento osteoformador; la magnitud del incremento fue similar en ambos grupos de pacientes a lo largo del seguimiento. Tampoco

observamos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que presentaron un incremento del PINP sérico (>10 ng/mL) tras iniciar el tratamiento osteoformador entre ambos grupos de pacientes.

Algunas de las limitaciones de este estudio incluyen el reducido número de pacientes y las características del mismo, ya que se trata de un estudio retrospectivo. No obstante, tal y como se ha indicado inicialmente se trata de un análisis preliminar que a su vez incluye una muestra de pacientes tratados en una unidad especializada en metabolismo óseo. Todos los pacientes fueron evaluados en base a un protocolo terapéutico estandarizado en el que se realizaba la determinación seriada de marcadores biológicos y control densitométrico, radiológico y clínico, permitiendo un estrecho control de la evolución clínica en este grupo de pacientes.

Figura 2. Evolución de la DMO a nivel lumbar (A) y fémur total (B) en pacientes con respuesta adecuada (barra negra) y respuesta inadecuada (barra gris) a los 12 y 24 meses de tratamiento



* $p < 0,05$ comparado con valor basal.

** $p < 0,05$ comparando ambos grupos de respuesta al tratamiento.

En conclusión, aunque se trata de resultados preliminares en un reducido número de pacientes, este estudio muestra que alrededor de un 30% de pacientes con osteoporosis grave presenta una respuesta inadecuada al tratamiento osteoformador a largo plazo. Si bien en este estudio no se han identificado factores predictores de este tipo de respuesta, es posible que el tratamiento prolongado previo con bisfosfonatos pueda estar relacionado con este hallazgo. Estos resultados indican la necesidad de analizar este hecho en un mayor número de pacientes.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Bibliografía

- Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2769-74.
- Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27:817-24.
- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.
- Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23:1591-600.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
- Comité de Expertos de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. <http://www.seiommm.org/noticia/vista-previa/guia-seiommm-2014>.
- Cohen A, Stein EM, Recker RR, Lappe JM, Dempster DW, Zhou H, et al. Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1971-81.
- Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20:962-70.
- Minne H, Audran M, Simões ME, Obermayer-Pietsch B, Sigurdsson G, Marin F, et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFOR study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3117-28.
- Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Matsumine A, Kono T, et al. Determinants associated with bone mineral density increase in response to daily teriparatide treatment in patients with osteoporosis. *Bone* 2014;66:26-30.
- Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ, et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1370-5.
- Eastell R, Krege JH, Chen P, Glass EV, Reginster JY. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 2006;22:61-6.
- Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, Sowa H, Krege JH. PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 2011;48:798-803.
- Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Matsumine A, Nakamura T, et al. An algorithm using the early changes in PINP to predict the future BMD response for patients treated with daily teriparatide. *Osteoporos Int* 2014;25:377-84.
- Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2159-71.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, 843. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;1-129.
- Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:90-101.
- Blumsohn A, Marin F, Nickelsen T, Brixen K, Sigurdsson G, González de la Vera J, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. *Osteoporos Int* 2011;22:1935-46.

Maycas M¹, Fernández de Castro L², Bravo B², García de Durango C², Forriol F², R. Gortázar A², Esbrit P¹

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

2 IMMA-Facultad de Medicina Universidad San Pablo-CEU - Madrid (España)

El receptor 2 de VEGF (VEGFR2) y el receptor 1 de la PTH (PTH1R) actúan como mediadores de la respuesta anti-apoptótica al estímulo mecánico en las células osteocíticas MLO-Y4

Correspondencia: Pedro Esbrit - Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo - IIS-Fundación Jiménez Díaz - UAM - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)
Correo electrónico: pesbrit@fjd.es

Fecha de recepción: 15/09/2015

Fecha de aceptación: 06/11/2015

Trabajo becado para asistir al 34º Congreso de la ASBMR (Minneapolis, 2012).

Resumen

La estimulación mecánica juega un papel fundamental en el mantenimiento de la masa ósea. Dicha estimulación previene la apoptosis de los osteocitos por un mecanismo que implica la acumulación de β -catenina y la translocación nuclear de quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) modulan la formación ósea, aunque su interacción con los osteocitos es desconocida. En el presente estudio hemos evaluado el posible papel del receptor 2 del VEGF (VEGFR2) y del receptor tipo 1 de PTH (PTH1R) en la respuesta anti-apoptótica a la estimulación mecánica en células osteocíticas MLO-Y4. Las células se sometieron a estrés mecánico por flujo laminar de fluido (10 min, 10 dinas/cm²) o choque hipotónico (240 mOsm, 1h), o estimuladas con VEGF₁₆₅ o PTHrP (1-36). Además, comparamos los efectos de sobre-expresar VEGFR2 y el estímulo mecánico en estas células. La estimulación mecánica, el VEGF₁₆₅ o la PTHrP (1-36), de manera similar, estimularon la viabilidad celular y la estabilización de β -catenina, relacionada con su localización en la membrana. Además, la estimulación mecánica aumentó la presencia del PTH1R en la membrana. La inhibición del VEGFR2 así como el antagonista PTHrP (7-34) disminuyeron estos efectos. Por otro lado, la sobre-expresión del VEGFR2 en las células MLO-Y4 mimetizó el efecto del estímulo mecánico sobre la β -catenina y la viabilidad celular. Estos hallazgos apoyan un papel funcional de ambos sistemas, VEGF/VEGFR2 y PTHrP/PTH1R, en la respuesta temprana a la estimulación mecánica para promover la viabilidad osteocítica.

Palabras clave: PTH1R, VEGFR2, estímulo mecánico, β -catenina, apoptosis.

The VEGF (VEGFR2) 2 receptor and PTH (PTH1R) 1 receptor act as mediators in the anti-apoptotic response to mechanical stimulus in MLO-Y4 osteocyte-like cell

Summary

Mechanical stimulation plays a crucial role in bone mineral maintenance. This stimulation prevents osteocyte apoptosis by a mechanism that involves β -catenin accumulation and nuclear translocation of extracellular-signal-regulated kinases (ERKs). The vascular endothelial growth factor (VEGF) and parathyroid hormone-related protein (PTHrP) modulate bone formation, although their interaction with osteocytes is unknown. In this paper we have considered the possible role of VEGF (VEGFR2) 2 receptor and PTH (PTH1R) type 1 receptor in the anti-apoptotic response to mechanical stimulation of MLO-Y4 osteocyte-like cells. The cells were subjected to mechanical stress by laminar fluid flow (10 min, 10 dinas/cm²) or hypotonic shock (240 mOsm, 1h), or stimulated with VEGF₁₆₅ or PTHrP (1-36). We also compared the effects of overexpressed VEGFR2 and mechanical stimulation of these cells. Mechanical stimulation, VEGF₁₆₅ or PTHrP (1-36) stimulated cellular viability and β -catenin stabilization in a similar manner, associated with its localization in the membrane. Mechanical stimulation increased PTH1R presence in the membrane. VEGFR2 inhibition as well as the PTHrP (7-34) antagonist reduced these effects. On the other hand, VEGFR2 overexpression in MLO-Y4 cells mimicked the mechanical stimulation effect on β -catenin and cellular viability. Our findings support a functional role for both systems, VEGF/VEGFR2 and PTHrP/PTH1R, in the early response to mechanical stimulation in promoting osteocyte-like viability.

Key words: *PTH1R, VEGFR2, mechanical stimulation, β -catenin, apoptosis.*

Introducción

El esqueleto se adapta a las fuerzas mecánicas cambiando su masa, macro- y micro-arquitectura¹. La actividad física incrementa la formación ósea, mientras que la inmovilización aumenta la resorción ósea^{2,4}. Los osteocitos, células mayoritarias del hueso, son osteoblastos diferenciados a término que se encuentran embebidos en la matriz mineralizada formando una red mecanosensible. Ratones transgénicos con ablación de los osteocitos presentan una pérdida de hueso trabecular y cortical⁵. Esto es consecuente con la capacidad de los osteocitos para detectar cambios en la carga mecánica y responder coordinando la función de los osteoblastos y los osteoclastos^{6,8}.

La evidencia acumulada indica que las fuerzas mecánicas regulan la viabilidad de los osteocitos por mecanismos mal definidos. Estudios *in vivo* en roedores e *in vitro* en cultivos de células osteocíticas demuestran que niveles fisiológicos de carga mecánica reducen la apoptosis osteocítica, mientras que la falta de estímulos mecánicos la promueve^{4,9,10}. La activación de la vía Wnt/ β -catenina, un importante regulador de la proliferación y la diferenciación osteoblástica¹¹, es esencial para el incremento de la formación ósea en respuesta a la carga mecánica^{12,13}. La estimulación mecánica de los osteocitos del cúbito de ratón produce una activación rápida de esta vía¹³, asociada a una reducción de la expresión de Sost/esclerostina, un inhibidor de la misma y de la formación ósea¹⁴. Se ha sugerido el papel de la prostaglandina E2, así como del NO y de la vía de fosfatidilinositol 3 -kinase/Akt en la estabilización de β -catenina y la supervivencia celular por la estimulación mecánica en los osteo-

citios^{15,16}. Recientemente, se ha publicado que la estimulación mecánica promueve la formación de un complejo de señalización formado por integritinas, la quinasa Src, quinasas de adhesión focal y la caveolina -1, lo que resulta en la fosforilación y translocación nuclear de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK)^{17,18}.

Se ha demostrado que la acción anabólica de la hormona paratiroidea (PTH) depende en gran medida de su efecto anti-apoptótico a través del receptor tipo de 1 de PTH (PTH1R) en osteoblastos y osteocitos^{19,20}. Ratones con eliminación heterocigótica del gen de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), su homólogo local en el hueso, en osteoblastos muestran osteopenia asociada a la disminución de supervivencia de osteoblastos y osteocitos²¹. Además, ratones con supresión condicional de la PTH1R específicamente en osteocitos presentan una homeostasis del calcio alterada y osteopenia²². En cambio, ratones con sobre-expresión constitutiva de este receptor en los osteocitos muestran un aumento de la formación ósea perióstica, asociado a activación de la vía Wnt y disminución de la apoptosis osteoblástica²³. El posible papel del PTH1R como mediador del mantenimiento de la masa ósea por estímulos mecánicos es, no obstante, desconocido. En este sentido, parece existir un efecto sinérgico de la carga mecánica y la acción anabólica de la PTH sobre la formación y la resistencia ósea en huesos largos de rata²⁴. *In vitro*, el flujo de fluido se ha demostrado que altera la conformación del PTH1R en células osteoblásticas MC3T3-E1²⁵. Es más, también *in vitro*, la estimulación mecánica induce la expresión génica de PTHrP –el ligando local del PTH1R en el hueso– en

células osteoblásticas y en osteocitos²⁶. Por otro lado, el factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF) es un importante factor angiogénico, modulador de la formación y la reparación ósea, principalmente a través de su receptor 2 (VEGFR2)²⁷. El sistema VEGF/VEGFR2 es un importante mediador de la proliferación, supervivencia y diferenciación de osteoblastos y osteoclastos^{28,29}. El VEGFR2 actúa como mediador de las acciones de la PTHrP sobre la diferenciación y la apoptosis en los osteoblastos^{29,31}. En células endoteliales, este receptor se activa por estímulos mecánicos de una manera independiente del ligando VEGF³².

En el presente estudio, hemos evaluado la posible implicación de los sistemas PTHrP/PTH1R y VEGF/VEGFR2 en la supervivencia de las células osteocíticas MLO-Y4 promovida por la estimulación mecánica.

Material y métodos

Cultivos celulares: Las células MLO-Y4 y MLO-Y4-GFP –amablemente proporcionadas por la Dra. Lynda Bonewald (Universidad de Missouri, Kansas City, Missouri, EE.UU.) y por la Dra. Teresita Bellido (Universidad de Indiana, Indianapolis, Indiana, EE.UU.), respectivamente– se cultivaron en medio de cultivo α -MEM suplementado con suero bovino fetal (FBS) 2,5%, suero de ternera (CS) 2,5% y 1% de penicilina-estreptomina en atmósfera húmeda de CO₂ 5%, a 37°C. Las células se cultivaron a una densidad de 20.000 células/cm² en placas de cultivo o portaobjetos de vidrio, ambos revestidos con colágeno (FlexCell, Hillsborough, Carolina del Norte, EE.UU.); al día siguiente se añadió medio fresco durante 24 h. A continuación, las células se sometieron o no (controles) a estímulo mecánico por tensión de cizallamiento, bien mediante flujo de fluido laminar o por exposición a un medio hipotónico durante diferentes tiempos, como se describe a continuación. Las células se pre-incubaron con PTHrP (1-36) (100 nM) –generosamente suministrada por los Dres. A.F. Stewart y A. García Ocaña (Facultad de Medicina, Universidad de Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.)– o VEGF₁₆₅ (6 ng/ml) (Calbiochem, Darmstadt, Alemania) como agonistas, o con los siguientes antagonistas e inhibidores: [Asn¹⁰, Leu¹¹, D-Trp¹²] PTHrP (7-34) amida [PTHrP (7-34)] (1 M) y JB 4250 (1 μ M)⁶; un anticuerpo neutralizante de VEGF monoclonal (0,1 mg/ml) (R & D Systems, Minneapolis, Minnesota, EE.UU.); o SU5416, un inhibidor de la fosforilación del VEGFR2 (1 M) (Calbiochem). Estos agentes se añadieron 30 min -1 h antes de la estimulación mecánica.

Estímulos mecánicos: Las células fueron sometidas o no (control) a flujo de fluido a una velocidad de 10 dinas/cm², 8 Hz, durante 10 min en un dispositivo de estrés Flexcell® Streamer® Shear⁷. El choque osmótico se llevó a cabo mediante la sustitución del medio de cultivo en la placa de cultivo celular por una solución hipotónica (240 mOsm) durante 1 h. La exposición de las células a la solución isotónica (317 mOsm) se utilizó como control. Tras la

estimulación mecánica, se recogieron los extractos proteicos o se incubaron las células con un agente pro-apoptótico (etopósido) durante 6 h.

Inmunocitoquímica: Las células se fijaron con p-formaldehído 2% y se permeabilizaron con Tritón 0,1% en solución salina fosfatada (PBS). La unión no específica se bloqueó con albúmina de suero bovino 5%, seguido de incubación durante toda la noche con un anticuerpo primario policlonal de conejo anti- β -catenina (Abcam, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.) en cámara húmeda y fría. Las células se lavaron con Tritón-PBS 0,1% antes de su incubación durante 1 h con IgG anti-conejo conjugada con Alexa Fluor 546 (Invitrogen, Groningen, Países Bajos). Las micrografías se obtuvieron usando un microscopio de fluorescencia.

Transfección celular: Las células fueron transfectadas con un plásmido que expresa un dominante negativo de VEGFR2 (dnVEGFR2), un plásmido que sobre-expresa VEGFR2 (amablemente proporcionados por el Dr. Alex Ullrich, Instituto Max-Planck de Bioquímica, Martinsried, Alemania), o el vector vacío (pcDNA, Invitrogen), utilizando lipofectamina LTX Plus (Invitrogen), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Ensayos de muerte/apoptosis celular: Las células MLO-Y4 fueron expuestas a etopósido (50 μ M) durante 6 h para inducir la apoptosis tras los estímulos mecánicos. La viabilidad celular se determinó por exclusión de azul de tripán y la apoptosis en células MLO-Y4-GFP se evaluó mediante la visualización de condensación de la cromatina y/o la fragmentación nuclear. Se calculó en cada caso el porcentaje de células no viables frente al número total de células. La muerte celular inducida por etopósido en estas células representó: 13,6 \pm 0,8% o 30,3 \pm 0,4%, por exclusión de azul de tripán o morfología nuclear, respectivamente. Estos valores se normalizaron a 100% en las figuras. Los valores correspondientes de las células sin tratar con etopósido fueron: 1 \pm 0,5 o 1,2 \pm 0,5%, respectivamente.

Transferencia western: Se utilizó un sistema comercial de fraccionamiento subcelular de proteínas (Pierce, Rockford, Illinois, EE.UU.) para la obtención de extractos de membrana y proteína nuclear. Estos extractos (25-30 g) se separaron a continuación por SDS-PAGE (8-12% de poliacrilamida) y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (GE-Amersham, Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.). Las membranas se bloquearon con leche desnatada 2,5% en Tween-PBS 0,1% a temperatura ambiente durante 1 h y, posteriormente, se incubaron toda la noche a 4°C con los siguientes anticuerpos policlonales de conejo: anti- β -catenina (Abcam); anti-PTH1R (Ab-IV, Covance, Berkeley, California, EE.UU.); y anti-ERK1/2 (Cell Signaling, Beverly, Massachusetts, EE.UU.). Como controles de carga se utilizaron los siguientes anticuerpos: policlonal de cabra anti- β -actina (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, California, EE.UU.) o monoclonal de

ratón anti- α -tubulina (Santa Cruz Biotechnology). A continuación, se añadió el anticuerpo secundario correspondiente acoplado a peroxidasa de rábano (Santa Cruz Biotechnology). La detección de la señal luminiscente en las membranas se efectuó con el sistema ECL (GE-Amersham) y las intensidades de banda se cuantificaron por densitometría.

Análisis estadístico: Los resultados son expresados como medias \pm EEM. El análisis estadístico entre 2 grupos se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney. Una $p < 0,05$ se consideró significativa.

Resultados

Encontramos que el tratamiento de las células osteocíticas MLO-Y4 con dos métodos diferentes de estimulación mecánica protegió de la muerte celular inducida por el etopósido (Figura 1). La estimulación mecánica de las células por el flujo de fluido durante 10 min a 10 dinas/cm² protegió de la apoptosis inducida por la exposición al etopósido durante 6 h (Figura 1A). Este efecto protector fue bloqueado con el pre-tratamiento de las células con un inhibidor selectivo del VEGFR2, SU5416 (1 μ M). Esta protección conferida por el estímulo mecánico fue reproducida por el pre-tratamiento de las células con 6 ng/ml de VEGF (Figura 1A). Por otro lado, las células fueron sometidas a estimulación mecánica mediante la exposición a un tampón hipo-osmótico durante 1 h, lo que indujo también protección frente al etopósido; este efecto protector fue bloqueado por el pre-tratamiento con el inhibidor del PTH1R, PTHrP (7-34) (Figura 1B). De manera similar a lo observado anteriormente con VEGF, el pre-tratamiento con la PTHrP (1-36) reprodujo el efecto protector del choque osmótico (Figura 1B).

La translocación de ERK al núcleo es un requisito para la supervivencia inducida por estímulos mecánicos. Así, observamos que la estimulación mediante flujo de fluido (10 min, 10 dinas/cm²) indujo un aumento de ERK en el núcleo de las células MLO-Y4 (Figura 1C). Este efecto se bloqueó por el pre-tratamiento con un anticuerpo anti-VEGF, así como por los inhibidores del VEGFR2 y PTH1R, SU5416 y JB4250, respectivamente (Figura 1C). También se sabe que la vía Wnt/ β -catenina está implicada en la mecanotransducción en los osteocitos. Observamos por inmunocitoquímica y transferencia *western* que la estimulación mecánica de las células MLO-Y4 indujo una rápida translocación de la β -catenina a la membrana celular (Figuras 2A y 2B); un efecto bloqueado por antagonistas del VEGFR2 y del PTH1R, SU5416 y PTHrP (7-34), respectivamente, así como por un anticuerpo anti-VEGF. De manera similar, el choque osmótico indujo la translocación de β -catenina a la membrana (Figura 1C). La implicación del sistema VEGF/VEGFR2 en la movilización de la β -catenina a la membrana por estímulo mecánico fue analizada también mediante transfección de las células MLO-Y4 con un plásmido que sobre-expresa VEGF o con dnVEGFR2. La sobre-expresión de VEGF en estas células

reprodujo la translocación de β -catenina a la membrana; mientras que esta movilidad inducida por el estímulo mecánico no ocurrió en las células con dnVEGFR2 (Figura 3).

Por otro lado, quisimos estudiar si la estimulación mecánica modulaba la localización del PTH1R en la membrana de estas células osteocíticas. Observamos que tanto el choque osmótico como el tratamiento con PTHrP (1-36) exógena aumentaron los niveles proteicos del receptor en la membrana de las MLO-Y4; mientras que los antagonistas del PTH1R, PTHrP (7-34) y el JB 4250, bloquearon este efecto del choque osmótico (Figura 4).

Discusión

La viabilidad del osteocito, esencial para el mantenimiento de la masa y la resistencia ósea, se ve comprometida en situación de osteopenia/osteoporosis^{33,34}. En condiciones fisiológicas, la viabilidad de los osteocitos se mantiene por los niveles críticos de la carga mecánica a través de mecanismos mal definidos³³. Los estudios *in vitro* en células de MLO-Y4 han demostrado que el estiramiento celular induce una respuesta anti-apoptótica por un mecanismo que implica un complejo de señalización relacionado con la translocación nuclear de ERK^{4,18}. También se ha demostrado recientemente que la viabilidad de las células MLO-Y4 inducida por estimulación mecánica se modula por la interrelación entre las vías de caveolina-1/ERK y de Wnt/ β -catenina¹⁸. En el presente estudio observamos que ambos sistemas, PTHrP/PTH1R y VEGF/VEGFR2, están implicados en la protección frente a la muerte celular por apoptosis que confieren a las células osteocíticas dos estímulos mecánicos diferentes, el choque osmótico y el flujo de fluido.

Previamente, se ha demostrado que los osteocitos expresan el PTH1R y responden a la estimulación con PTH³⁵, una importante hormona calciotropa responsable de la homeostasis del calcio en condiciones fisiológicas. Estudios recientes en ratones genéticamente modificados indican que esta acción de la PTH requiere un PTH1R funcional en osteocitos²². Desde una perspectiva farmacológica, la administración intermitente de PTH en ratones atenua rápidamente la apoptosis osteoblástica en las vértebras; este efecto parece no ser solo una consecuencia de la acción directa de la hormona sobre los osteoblastos, sino también indirecta a través de su efecto inhibitorio sobre la expresión de Sost/esclerostina en los osteocitos^{20,36,37}. Además, el PTH1R en estas células parece desempeñar un papel clave en la respuesta anabólica ósea a la carga mecánica³⁸. A este respecto, se ha descrito en roedores que el anabolismo óseo inducido por la administración intermitente de la PTH se potencia por la estimulación mecánica^{25,39}. La interacción funcional entre el estímulo mecánico y la PTH está respaldada por estudios *in vitro* utilizando cultivos primarios de osteocitos³². Así pues, los datos actuales sugieren que el PTH1R en osteocitos integra señales mecánicas y hormonales para la regulación coordinada de la formación ósea.

Figura 1. Cambios en la apoptosis (A) y la viabilidad celular (B) provocados por la estimulación mecánica en las células MLO-Y4, pre-incubadas o no con PTHrP (1-36) o VEGF₁₆₅, o bien con los antagonistas, PTHrP (7-34) (PTH1R) o SU5416 (VEGFR2), seguido de incubación con etopósido 50 μ M durante 6 h. Los valores son la media \pm SEM de 3 experimentos independientes por triplicado. *p<0,05 vs. basal en condición de control estático; [†]p<0,05 vs. basal bajo flujo de fluido; [‡]p<0,05 vs. basal en medio isotónico; [§]p<0,05 vs. basal en medio hipotónico. (C) La expresión de ERK nuclear se evaluó mediante transferencia *western* tras flujo de fluido o control estático, después de la pre-incubación con los agonistas o antagonistas indicados durante 30 min. El control de carga fue comprobado por tinción con Ponceau S (no mostrado). Se muestran los resultados de un experimento representativo

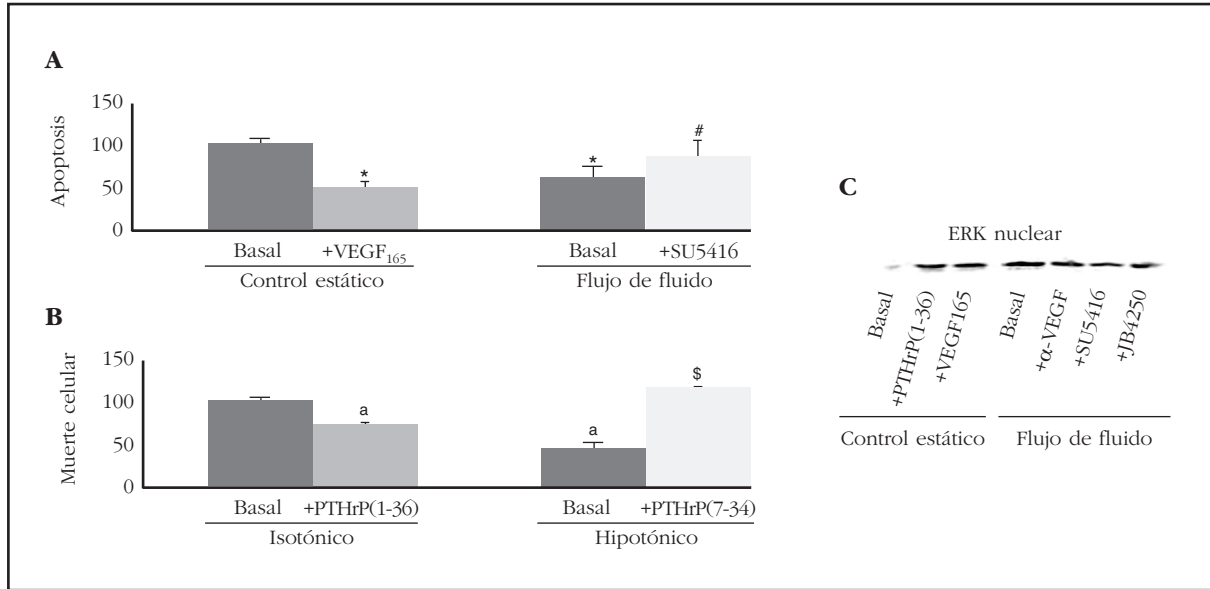
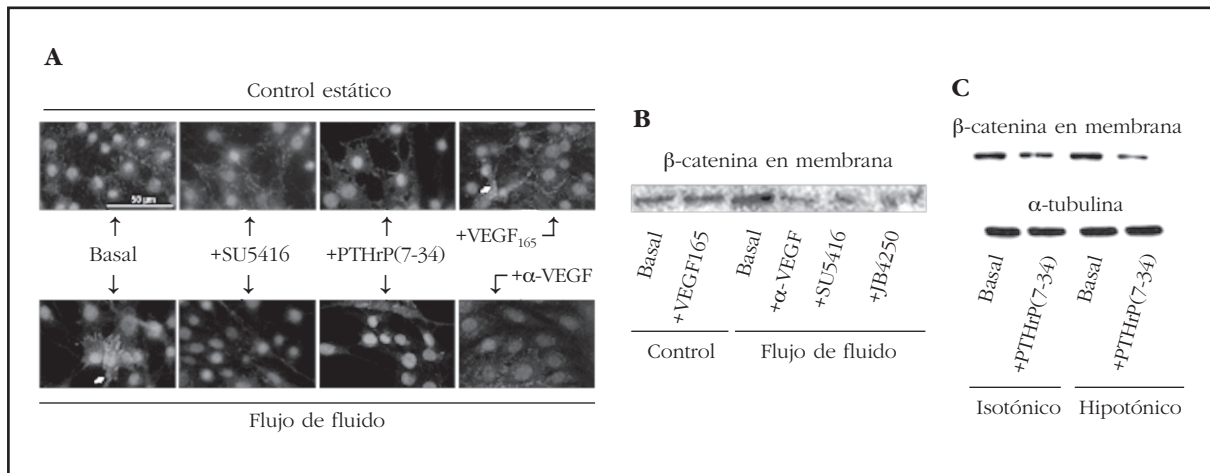


Figura 2. Cambios inducidos en β -catenina tras la estimulación mecánica o la incubación con VEGF₁₆₅ en las células MLO-Y4, en presencia o no de los antagonistas SU5416 (VEGFR2), anticuerpo anti-VEGF (α -VEGF) o PTHrP (7-34) (PTH1R) como se cita en el pie de la figura 1. Las alteraciones en la β -catenina fueron evaluadas mediante inmunocitoquímica (A) o transferencia *western* en extractos de membrana celular tras la estimulación mecánica por flujo de fluido [el control de carga fue comprobado por tinción con Ponceau S (no se muestra)] (B) o choque hipotónico (C). Se muestran autorradiogramas representativos en cada caso



Por otra parte, nuestros resultados indican que el VEGFR2 es crítico tanto para la translocación de la β -catenina a la membrana celular como para la de ERK al núcleo. El sistema de VEGF está implicado en los mecanismos de supervivencia en varios tipos celulares, incluyendo los osteoblastos^{29,30,40}. Este factor de crecimiento promueve la supervivencia de las células endoteliales mediante la estimulación de la formación de un complejo multi-proteína transmembrana que incluye

VEGFR2, VE-cadherina y β -catenina⁴⁰. Nuestros resultados demuestran que, inmediatamente tras la estimulación por el flujo de fluido, la β -catenina se transloca a la membrana de las células osteocíticas MLO-Y4, asociado a la activación de VEGFR2. La posibilidad de que este mecanismo pueda ocurrir *in vivo* para explicar la supervivencia osteocítica observada en respuesta a la estimulación mecánica requiere estudios complementarios en modelos animales.

Figura 3. Cambios inducidos en β -catenina tras el flujo de fluido en las células MLO-Y4 con alteraciones en la expresión de VEGFR2. Se llevó a cabo inmunocitoquímica de β -catenina tras el flujo de fluido en estas células transfectadas con un plásmido que sobre-expresa VEGFR2, el plásmido dnVEGFR2 o el plásmido vacío

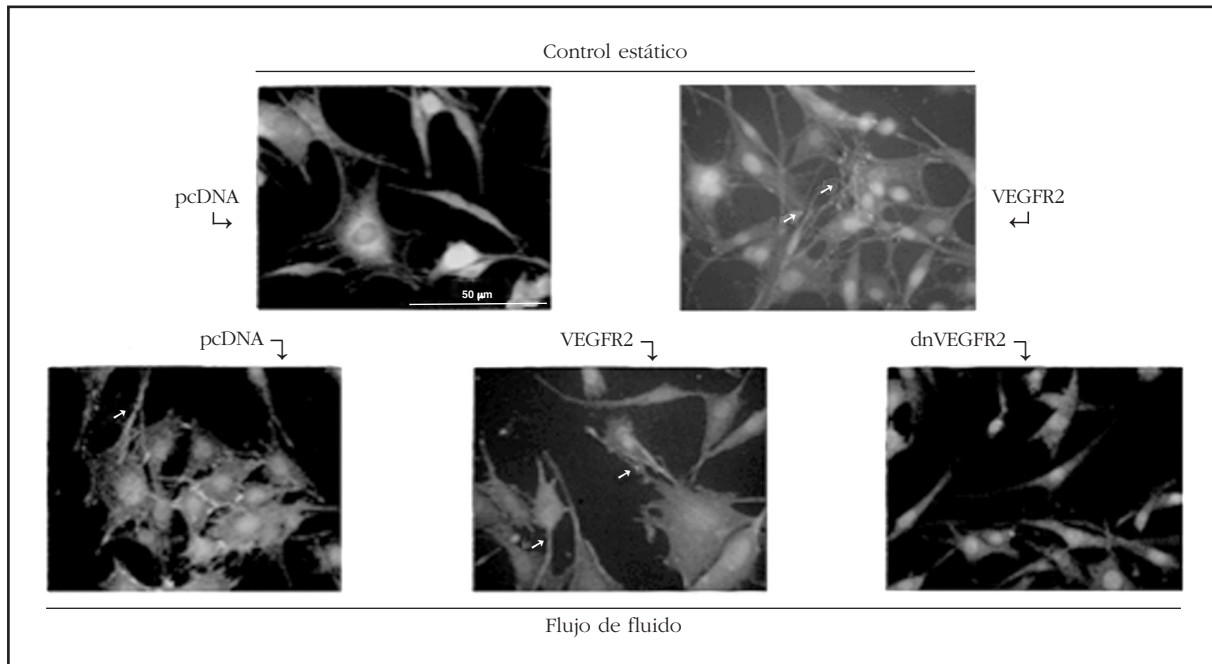
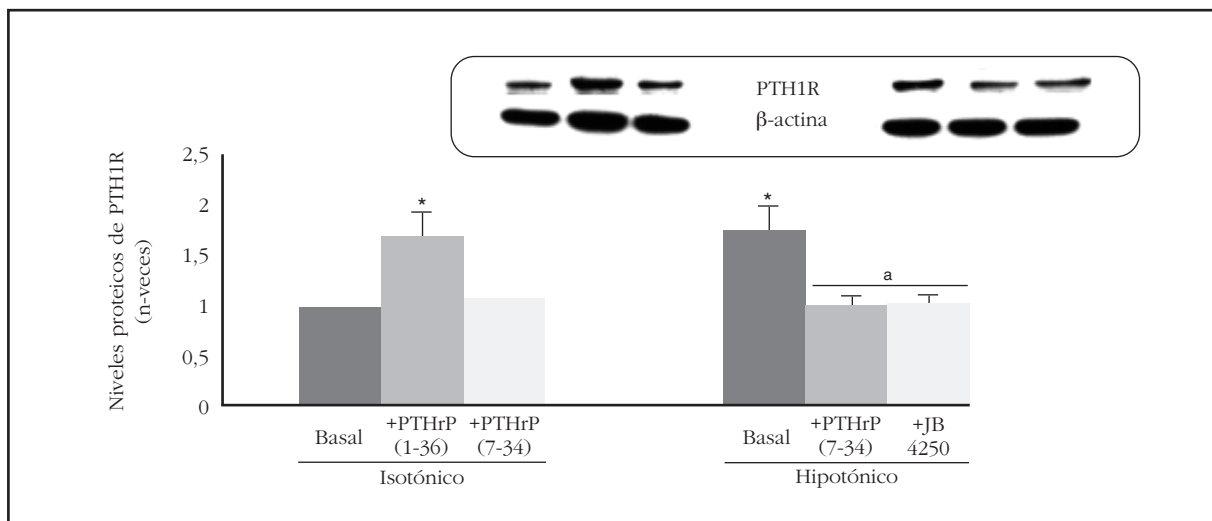


Figura 4. Cambios en el PTH1R en la membrana de las células MLO-Y4 tras estimulación mecánica. Los niveles proteicos de este receptor se evaluaron por transferencia *western* en extractos celulares de membrana de las células MLO-Y4, después de la pre-incubación con PTHrP (1-36), PTHrP (7-34) o JB 4250 durante 1 h seguido por el choque hipotónico (o no, isotónico) en su caso. Se muestra un autorradiograma representativo. Los valores densitométricos relativos son media \pm SEM de 2 experimentos independientes por triplicado. * $p < 0,01$ vs. basal y PTHrP (7-34) (condición isotónica); $^{\#}p < 0,05$ vs. correspondiente valor basal



En resumen, nuestros resultados *in vitro* apoyan un papel importante tanto del VEGFR2 como del PTH1R en los mecanismos que promueven la viabilidad de los osteocitos tras los estímulos mecánicos.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado con Ayudas del Instituto de Salud Carlos III (PI050117, PI080922, PI11/00449, RD06/0013/1002 y RD12/0043/0008), del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y de la Universidad San Pablo CEU (Ayuda pre-competitiva Santander-CEU).

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

Bibliografía

- Schulte FA, Ruffoni D, Lambers FM, Christen D, Webster DJ, Kuhn G, et al. Local mechanical stimuli regulate bone formation and resorption in mice at the tissue level. *PLoS One* 2013;8:e62172.
- Burr DB, Robling AG, Turner CH. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone* 2002;30:781-6.
- Bikle DD, Sakata T, Halloran BP. The impact of skeletal

- unloading on bone formation. *Gravit Space Biol Bull* 2003;16:45-54.
4. Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC, et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res* 2006;21:605-15.
 5. Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayashi T, Kohno K, et al. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab* 2007;5:464-75.
 6. Rubin CT, Lanyon LE. Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodeling in bone. *J Orthop Res* 1987;5:300-10.
 7. Vezeridis PS, Semeins CM, Chen Q, Klein-Nulend J. Osteocytes subjected to pulsating fluid flow regulate osteoblast proliferation and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348:1082-8.
 8. You L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W, et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone* 2008;42:172-9.
 9. Noble BS, Peet N, Stevens HY, Brabbs A, Mosley JR, Reilly GC, et al. Mechanical loading: biphasic osteocyte survival and targeting of osteoclasts for bone destruction in rat cortical bone. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;284:C934-43.
 10. Bakker A, Klein-Nulend J, Burger E. Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320:1163-8.
 11. Glass DA 2nd, Karsenty G. In vivo analysis of Wnt signaling in bone. *Endocrinology* 2007;148:2630-4.
 12. Sawakami K, Robling AG, Ai M, Pitner ND, Liu D, Warden SJ, et al. The Wnt co-receptor LRP5 is essential for skeletal mechanotransduction but not for the anabolic bone response to parathyroid hormone treatment. *J Biol Chem* 2006;281:23698-711.
 13. Robinson JA, Chatterjee-Kishore M, Yaworsky PJ, Collen DM, Zhao W, Li C, et al. Wnt/beta-catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone. *J Biol Chem* 2006;281:31720-8.
 14. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem* 2008;283:5866-75.
 15. Kitase Y, Barragan L, Quing H, Kondoh S, Jiang JX, Johnson ML, et al. Mechanical induction of PGE2 in osteocytes blocks glucocorticoid-induced apoptosis through both the β -catenin and PKA pathways. *J Bone Miner Res* 2010;25:2657-68.
 16. Santos A, Bakker AD, Zandieh-Doulabi B, Blicke-Hogervorst JMA de, Klein-Nulend J. Early activation of the beta-catenin pathway in osteocytes is mediated by nitric oxide, phosphatidyl inositol-3 kinase/Akt, and focal adhesion kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391:364-9.
 17. Plotkin LI, Mathov I, Aguirre JI, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T. Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, Src kinases, and ERKs. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C633-43.
 18. Gortázar AR, Martín-Millán M, Bravo B, Plotkin LI, Bellido T. Crosstalk between caveolin-1/extracellular signal-regulated kinase (ERK) and β -catenin survival pathways in osteocyte mechanotransduction. *J Biol Chem* 2013;288:8168-75.
 19. Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. *Biochem Pharmacol* 2013;85:1417-23.
 20. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999;104:439-46.
 21. Miao D, He B, Jiang Y, Kobayashi T, Sorocéanu MA, Zhao J, et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest* 2005;115:2402-11.
 22. Powell WF Jr, Barry KJ, Tulum I, Kobayashi T, Harris SE, Bringham FR, et al. Targeted ablation of the PTH/PTHrP receptor in osteocytes impairs bone structure and homeostatic calcemic responses. *J Endocrinol* 2011;209:21-32.
 23. O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, Goellner JJ, Gortázar AR, Allen MR, et al. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. *PLoS One* 2008;3:e2942.
 24. Ma Y, Jee WS, Yuan Z, Wei W, Chen H, Pun S, et al. Parathyroid hormone and mechanical usage have a synergistic effect in rat tibialdiaphyseal cortical bone. *J Bone Miner Res* 1999;14:439-48.
 25. Zhang YL, Frangos JA, Chachisvilis M. Mechanical stimulus alters conformation of type 1 parathyroid hormone receptor in bone cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C1391-9.
 26. Chen X, Macica CM, Ng KW, Broadus AE. Stretch-induced PTH-related protein gene expression in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2005;20:1454-61.
 27. Deckers MM, Karperien M, van der Bent C, Yamashita T, Papapoulos SE, Löwik CW. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors during osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2000;141:1667-74.
 28. Zelzer E, McLean W, Ng YS, Fukai N, Reginato AM, Lovejoy S, et al. Skeletal defects in VEGF (120/120) mice reveal multiple roles for VEGF in skeletogenesis. *Development* 2002;129:1893-904.
 29. Maes C, Carmeliet P, Moermans K, Stockmans I, Smets N, Collen D, et al. Impaired angiogenesis and endochondral bone formation in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Mech Dev* 2002;111:61-73.
 30. Alonso V, Gortázar AR, Ardura JA, Andrade-Zapata I, Alvarez-Arroyo MV, Esbrit P. Parathyroid hormone-related protein (107-139) increases human osteoblastic cell survival by activation of vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Cell Physiol* 2008;217:717-27.
 31. Gortázar AR, Alonso V, Alvarez-Arroyo MV, Esbrit P. Transient exposure to PTHrP (107-139) exerts anabolic effects through vascular endothelial growth factor receptor 2 in human osteoblastic cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 2006;79:360-9.
 32. Jin ZG, Ueba H, Tanimoto T, Lungu AO, Frame MD, Berk BC. Ligand-independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 by fluid shear stress regulates activation of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res* 2003;93:354-63.
 33. Boyce BF, Xing L, Jilka RL, Bellido T, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Principles of Bone Biology. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds.). San Diego, CA: Academic Press 2002;151-68.
 34. Manolagas. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endoc Rev* 2000;21:115-37.
 35. Bringham FR. PTH receptors and apoptosis in osteocytes. *J Musculoskel Neuronal Interact* 2002;2:245-51.
 36. Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Turcott E, Skonier JE, Winkler DG, et al. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. *Bone* 2004;35:828-35.
 37. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005;146:4577-83.
 38. Tu X, Pellegrini G, Galli C, Benson JD, Condon KW, Bivi N, et al. PTH receptor 1 expression in osteocytes is indispensable for the anabolic effect of mechanical loading in mice. *J Bone Miner Res* 2011;25:S24.
 39. Sugiyama T, Saxon LK, Zaman G, Moustafa A, Sinters A, Price JS, et al. Mechanical loading enhances the anabolic effects of intermittent parathyroid hormone (1-34) on trabecular and cortical bone in mice. *Bone* 2008;43:238-48.
 40. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci* 2008;121:2115-22.

Rodríguez-Sanz M¹, Prieto-Alhambra D^{1,3,4,5}, Servitja S⁶, García-Giralt N¹, Garrigos L⁶, Albanell J⁶, Martínez-García M⁶, González I⁶, Martos T⁶, Díez-Pérez A^{1,2}, Tusquets I⁶, Nogués X^{1,2}

1 IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Instituto de Salud Carlos III FEDER - Barcelona (España)

2 Departamento de Medicina Interna - Parque de Salud Mar - Universidad Autónoma de Barcelona - Barcelona (España)

3 IDIAP (Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol) - Universidad Autónoma de Barcelona - Barcelona (España)

4 Departamento de Ortopedia - Reumatología y Ciencias Musculoesqueléticas Nuffield - Unidad de Investigación Biomédica y Musculoesquelético de NIHR - Universidad de Oxford - Oxford (Reino Unido)

5 MRC Unidad de Epidemiología del Ciclo Vital de la Universidad de Southampton - Southampton (Reino Unido)

6 IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) - Departamento de Oncología Médica - Parque de Salud Mar - Barcelona (España)

Evolución de la DMO durante el tratamiento con inhibidores de aromatasa y su relación con el gen CYP11A1: estudio prospectivo de la cohorte B-ABLE

Correspondencia: María Rodríguez Sanz - C/ Dr. Aiguàder, 88 - 08003 Barcelona (España)
Correo electrónico: mrodriguez5@imim.es

Fecha de recepción: 23/09/2015
Fecha de aceptación: 06/11/2015

Trabajo becado por la FEIOMM para asistir al 35º Congreso de la ASBMR (Baltimore, 2013).

Resumen

Objetivos: El objetivo del estudio fue analizar los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) a lo largo del tratamiento con inhibidores de aromatasa (IA) en la práctica clínica y evaluar la asociación entre el gen CYP11A1 y la variación de DMO al final del tratamiento.

Material y métodos: La cohorte B-ABLE es un estudio prospectivo de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, en tratamiento con IA. Se analizó la variación de DMO durante todo el tratamiento con IA, así como las diferencias entre las pacientes tratadas y no-tratadas previamente con tamoxifeno (TMX). Tres polimorfismos (rs4077581, rs11632698 y rs900798) del gen CYP11A1, fueron genotipados para su asociación con la variación de DMO.

Resultados: Las pacientes tratadas con TMX mostraron pérdidas más aceleradas de DMO que las no tratadas previamente con TMX (60% menos en columna y 46% en fémur a los 2 años y 70% menos en columna y 63% en fémur a los 3 años). No obstante, al final del tratamiento no se detectaron diferencias significativas en la pérdida de DMO entre ambos grupos de pacientes. Los 3 polimorfismos del gen CYP11A1 resultaron significativamente asociados a la variación de DMO en fémur al final del tratamiento.

Conclusiones: La DMO disminuyó de forma más acelerada en las pacientes con tratamiento previo con TMX que en las que solo recibieron IA, a pesar de que no se detectaron diferencias significativas al final de tratamiento. Polimorfismos en el gen CYP11A1 están relacionados con la variación de la DMO en respuesta al tratamiento con IA.

Palabras clave: *inhibidores de aromatasa, densidad mineral ósea, CYP11A1, polimorfismos genéticos, tamoxifeno.*

BMD evolution during treatment with aromatase inhibitors and its relation to the CYP11A1 gene: prospective study in the B-ABLE cohort

Summary

Objectives: The aim of this study was to analyze bone mineral density (BMD) changes throughout aromatase inhibitor (AI) treatment in clinical cases and also consider its association with the CYP11A1 gene and the BMD variation after treatment.

Material and methods: The B-ABLE cohort is a prospective study of postmenopausal women with breast cancer, in AI treatment. BMD variation was analyzed during AI treatment, as well as the differences those patients who were treated and not treated previously with tamoxifen (TMX). Three polymorphisms (rs4077581, rs11632698 and rs900798) of the CYP11A1 gene were genotyped for their association with BMD variation.

Results: TMX-treated patients presented more rapid BMD loss than those who did not undergo prior TMX treatment (60% less in spine and 46% in femur at 2 years and 70% less in the spine and 63% in the femur at 3 years). However, no significant BMD loss was detected after treatment in either group. The 3 CYP11A1 gene polymorphisms were significantly associated with BMD variation in the femur at the end of the treatment.

Conclusions: BMD was reduced more rapidly in patients with prior TMX treatment than in those who only received AI, although no significant differences were detected after treatment. The 3 CYP11A1 gene polymorphisms were associated with BMD variation in response to AI treatment.

Key words: aromatase inhibitors, bone mineral density, CYP11A1, genetic polymorphisms, tamoxifen.

Introducción

Los inhibidores de aromatasa (IA) se han convertido en la terapia adyuvante estándar para las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama con expresión de receptores hormonales¹. Los IA provocan una reducción marcada de los niveles de estrógenos mediante la inhibición de la enzima aromatasa², cuya actividad queda relegada a los tejidos periféricos durante la menopausia³. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda utilizar los IA durante 5 años, o bien durante 2 ó 3 años, tras la terapia previa con tamoxifeno (TMX)⁴, siendo aconsejada esta última opción para las mujeres pre/perimenopáusicas⁵.

Sin embargo, la reducción de los niveles estrogénicos aumenta la resorción ósea y el incremento de riesgo de fractura que se produce tras la menopausia^{1,6,9}. Las guías clínicas para el manejo de la pérdida de masa ósea asociada a IA (AIBL; de las siglas en inglés: *Aromatase Inhibitor associated Bone Loss*) recomiendan un estricto seguimiento de la densidad mineral ósea (DMO) y de otros factores de riesgo para evaluar la necesidad de tratamiento con terapias antirresortivas¹⁰.

A pesar de los datos existentes, que provienen en su mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), existe poca información del efecto de la terapia con IA en condiciones de práctica clínica habitual, en las que las características de los pacientes, así como la adherencia a la terapia, puede diferir respecto a lo observado en las restrictivas condiciones de los ECA.

Los datos del estudio que se presenta son de la cohorte B-ABLE, una cohorte clínica, prospectiva, de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos que reciben terapia adyuvante con IA. Un estudio reciente¹¹ en esta cohorte ha reportado una gran variabilidad interindividual en la variación de DMO durante el tratamiento con IA: a

los 2 años de terapia, más de un 40% de las pacientes experimenta pérdidas de DMO superiores al 3%, mientras que un 20% de mujeres no experimentan pérdidas significativas o incluso ganan DMO. Además, en este mismo estudio, se encontró una asociación entre polimorfismos del gen CYP11A1 y la pérdida de masa ósea a los 2 años de tratamiento con IA¹¹, demostrando así que la variabilidad observada entre las pacientes en la AIBL a 2 años de tratamiento podría estar, en parte, genéticamente determinada.

El objetivo de este estudio es describir los cambios en la DMO a lo largo de toda la duración del tratamiento y hasta su finalización, así como evaluar la posible asociación entre el gen CYP11A1, y la AIBL al final del tratamiento.

Material y métodos

Población de estudio

Los detalles del diseño del estudio, los métodos de reclutamiento y la población de estudio han sido previamente detallados¹², y se describen brevemente a continuación.

B-ABLE es un estudio clínico de cohorte, prospectivo y observacional, iniciada en enero de 2006 y con inclusión abierta en la actualidad. Se incluyen mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con expresión de receptores hormonales, candidatas a tratamiento con IA y asistentes a la Unidad Ambulatoria de Cáncer de Mama del Hospital del Mar (Barcelona, España). Los criterios de exclusión son: historia clínica de cualquier enfermedad ósea, artritis reumatoide, enfermedades metabólicas o endocrinas y empleo de corticosteroides orales o cualquier otro medicamento con acción ósea, excepto el tamoxifeno.

Intervenciones

Las participantes fueron tratadas con IA (letrozol, exemestano o anastrozol) durante 5 años, o de manera alternativa después de 2 ó 3 años de tratamiento con

tamoxifeno (3 y 2 años de IA, respectivamente), de acuerdo a las recomendaciones de la ASCO⁴, empezando dentro de las 6 semanas después de la cirugía ó 1 mes después del último ciclo de quimioterapia.

Todas las participantes recibieron suplementos de calcio y vitamina D (1.000 mg y 800 UI diariamente), y aquéllas con deficiencia de vitamina D en el inicio (<30 ng/ml) recibieron una dosis extra de 16.000 UI de colecalciferol oral cada 2 semanas.

Mediciones

Densidad mineral ósea

Al inicio y anualmente hasta la finalización del tratamiento, se midió la DMO en columna lumbar (CL; L1-L4), cuello de fémur (CF) y cadera total utilizando el densitómetro de energía dual de rayos X (DXA) QDR 4500 SL[®] (Hologic, Waltham, Massachusetts, EE.UU.), siguiendo el protocolo habitual en nuestra unidad. En nuestro departamento, el coeficiente de variación para esta técnica oscila entre el 1% en CL al 1,65% en CF. Las imágenes fueron sometidas a un riguroso escrutinio, especialmente en la interpretación de los escáneres de seguimiento. Aquéllas que presentaban artefactos en la imagen, causando un posible aumento erróneo de la DMO (enfermedad degenerativa del disco con osteofitos, artrosis con hiperostosis de las articulaciones facetarias, fracturas vertebrales y/o calcificaciones aórticas) fueron excluidas del análisis, de acuerdo a la descripción de Blake y cols.¹³.

Otras determinaciones

Se recogió información de un gran número de variables clínicas en el momento del reclutamiento, incluyendo la edad, la edad de la menarquia y de la menopausia, tiempo de lactancia, número de partos, quimioterapia y radioterapia previa, tratamientos adyuvantes, peso, altura, niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), ingesta de calcio y tabaquismo.

Selección de genes candidatos y polimorfismos

Para el estudio de asociación con la AIBL al final del tratamiento seleccionamos los polimorfismos rs4077581 (en la región del promotor), rs11632698 (en el intrón 2) y rs900798 (en la región 3' UTR) del gen CYP11A1, que han sido previamente asociados a la AIBL a los 2 años de tratamiento¹¹.

Extracción de ADN y genotipado de los polimorfismos

La extracción de ADN de sangre periférica se realizó en los servicios de LGC Genomics. El genotipado de los polimorfismos se llevó a cabo usando el sistema de genotipado KASPar v4.0, en las instalaciones de LGC Genomics. Para comprobar la calidad del servicio, los polimorfismos también fueron genotipados en una placa control, formada por un muestreo al azar que contenía el 5% del número total de muestras. Los resultados mostraron un 100% de concordancia.

Declaración de ética

Los protocolos del estudio han sido aprobados por el comité ético correspondiente (Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar [CEIC-Parc

de Salut Mar]). Los protocolos aprobados para la obtención de DNA de muestras de sangre se explicaron a los participantes, que firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

Análisis estadísticos

El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se calculó mediante la herramienta *online* de la Universidad Tufts de Somerville/Medford, en Massachusetts, EE.UU [http://www.tufts.edu/~mccourt01/Documents/Court%20lab%20%20HW%20calculator.xls]. La variable resultado fue la pérdida de DMO, calculada como el porcentaje acumulado de variación de DMO en CL y CF en cada visita de seguimiento hasta la finalización del tratamiento (tres o cinco años de tratamiento, según hubieran recibido o no tamoxifeno previo). El grupo de pacientes que finalizó la terapia con IA a 2 años no se tuvo en cuenta de manera aislada al evaluar la evolución de la DMO, ya que el reducido número de pacientes que lo formaba no nos permitiría hacer inferencia estadística en este subconjunto. Los cambios de DMO respecto al inicio se evaluaron mediante t-Student de muestras pareadas.

La asociación entre los polimorfismos elegidos y la AIBL al final del tratamiento se analizó mediante regresión lineal múltiple, contemplando los modelos de herencia genética dominante, recesivo y aditivo. Los análisis se ajustaron por edad, índice de masa corporal, quimioterapia y/o radioterapia previa, terapia con tamoxifeno previo, DMO inicial y años de tratamiento con IA. Además también se estudió la potencial confusión por los niveles de 25(OH)D al inicio y por el tipo de IA. Para minimizar los falsos hallazgos debidos a las comparaciones múltiples se utilizó la corrección FDR¹⁴, aceptando aquellas predicciones con $q < 0,05$ como significativas. Los análisis estadísticos fueron realizados mediante R para Windows versión 2.13.2 (*Packages*: SNPAssoc, foreign, multtest, boot y ggplot2).

Resultados

Características basales de los pacientes y estudio de la AIBL

Se reclutaron un total de 529 mujeres desde marzo de 2006 a febrero de 2013, de las cuales el 24,2% presentaron un T-score normal, el 57,3% eran osteopénicas y el 18,5% restante, osteoporóticas. Un total de 388 (73,3%) pacientes no recibieron tratamiento con bifosfonatos, y, por tanto, fueron seleccionadas para el análisis. Un 40,5% de estas pacientes (157) había recibido terapia previa con tamoxifeno (Grupo TMX), mientras que el 60,5% restante no había sido tratado con ningún tipo de terapia hormonal previa (Grupo NO-TMX). Las características clínicas basales de las participantes de acuerdo al tratamiento previo con tamoxifeno se muestran en la tabla 1. Se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, IMC (índice de masa corporal) y tipo de IA.

La figura 1 muestra el número de pacientes con datos disponibles para CL y CF en cada uno de los tiempos de seguimiento. Las pacientes con artefactos en el escáner lumbar y/o escoliosis (n=97), así como aquéllas con artefactos en el escáner de la

Tabla 1. Características basales de los pacientes de acuerdo al tratamiento previo con TMX

Característica		Grupo NO-TMX n=231	Grupo TMX n=157
Edad (años), media±DE		63,4±7,4	58,2±9,0***
IMC, media±DE		30,2±5,2	28,7±5,5**
Edad inicio de la menopausia (años), media±DE		49,8±4,6	48,8±4,3
Edad de menarquia, mediana (RI)		12 (3)	13 (3)
Tiempo lactancia (meses), mediana (RI)		3 (10,5)	4 (12,0)
Número de hijos, mediana (RI)		2 (1)	2 (2)
Quimioterapia previa, n (%)		234 (60,3%)	234 (60,3%)
Inhibidor de aromatasas, n (%)	Letrozol	227 (98,3%)	35 (22,2%)#
	Exemestano	-	122 (77,7%)#
	Anastrozol	4 (1,7%)	-

TMX: tamoxifeno; DE: desviación estándar; RI: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal. En t-test respecto al grupo sin tamoxifeno previo: **p<0,01; ***p<0,001. #: indica diferencias significativas en la proporción de pacientes con y sin tamoxifeno previo.

cadere y/o prótesis bilaterales (n=14), fueron excluidas para los análisis relativos a la DMO de CL y CF, respectivamente. De las 388 pacientes incluidas en el análisis, 18 se reclasificaron como osteoporosis al disminuir su DMO durante el tratamiento (7 durante el primer año, 8 durante el segundo año, 1 durante el tercer año y 2 durante el cuarto año) a las cuales se les implantó inmediatamente la terapia con bifosfonatos. A partir de ese momento sus datos fueron excluidos del análisis.

La tabla 2 muestra los valores absolutos de DMO basal y al final del tratamiento (3 ó 5 años en el grupo TMX y NO-TMX, respectivamente). Al inicio del tratamiento las pacientes TMX mostraron una DMO más elevada en CF que las pacientes NO-TMX (+0,021 g/cm² [IC 95%: 0,004 - 0,038]; p<0,05). No se detectaron diferencias significativas en la DMO inicial de CL. Tampoco se detectaron diferencias significativas de DMO en CF ni CL entre los valores de 3 años ni entre los valores de final de tratamiento (3 años en el grupo TMX vs. 5 años en el grupo NO-TMX).

La figura 2 muestra la variación acumulada de la DMO desde el inicio hasta la finalización del tratamiento. El grupo TMX experimentó una disminución más acelerada de la DMO. Así, a los 2 años de tratamiento, las pacientes TMX perdieron un 60% más en CL (p<0,001) y un 46% más en CF (p<0,001) que las pacientes NO-TMX. Estas diferencias se hacen máximas a 3 años, momento en el que las pacientes TMX finalizan el tratamiento, habiendo perdido 70% más en CL (p<0,05) y 63% más en CF (p<0,01) respecto al grupo NO-TMX a los 3 años de terapia.

Con todo, el grupo TMX experimentó una disminución de la DMO del 5,28% en CL y del 3,66% en CF al final del tratamiento (3 años). Por su parte, la DMO de los individuos NO-TMX se redujo un 3,99% en CL y un 3,43% en CF a los 5 años de terapia con IA. No se detectaron diferencias significativas en la pérdida de DMO a final de tratamiento.

Asociación genética con la AIBL al final del tratamiento

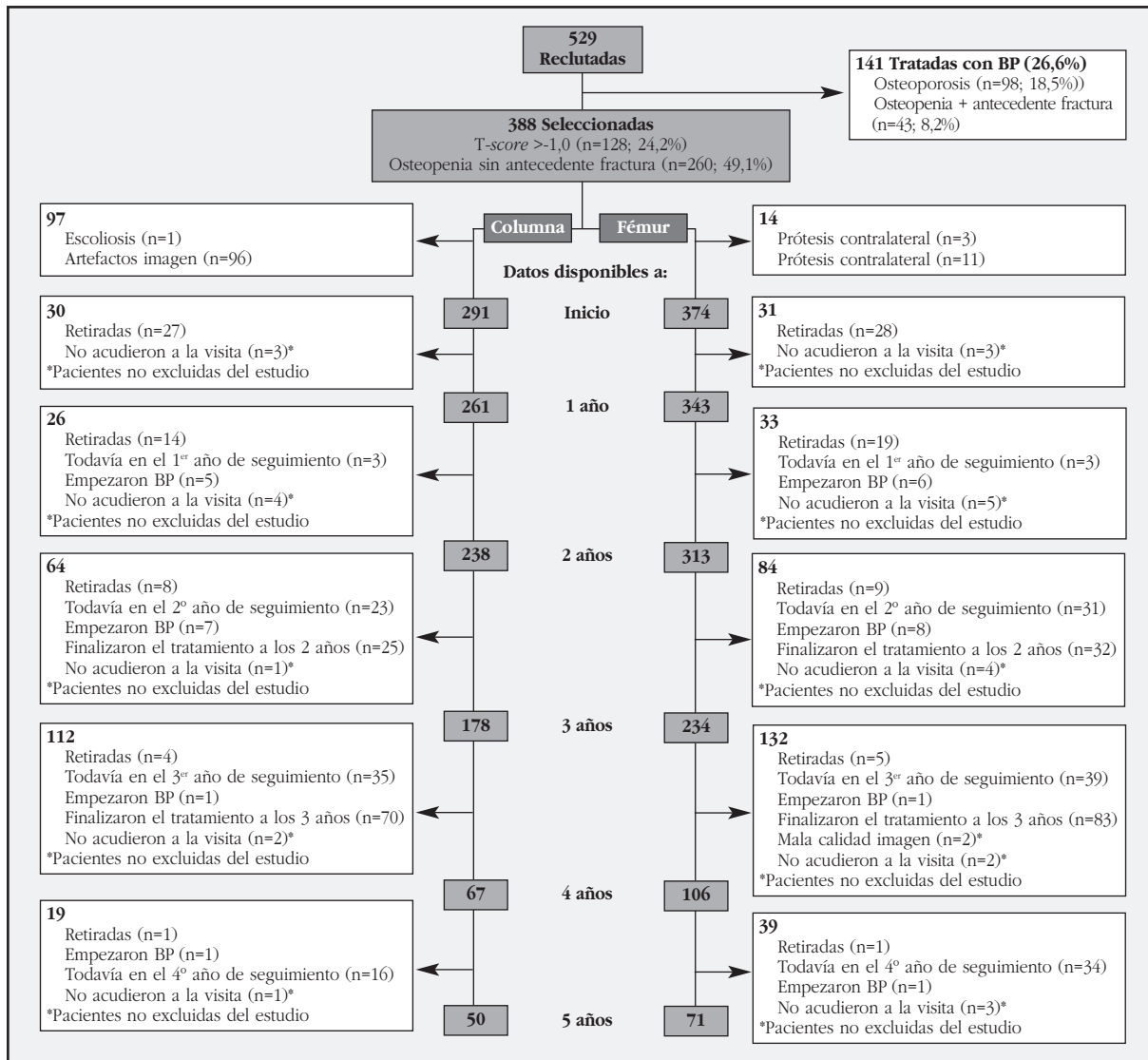
Todos los polimorfismos genotipados estaban dentro del equilibrio Hardy-Weinberg. La eficiencia de genotipado fue superior al 97%. La tabla 3 muestra los resultados del análisis de asociación de los polimorfismos del gen CYP11A1 con la pérdida acumulada de DMO en CL y CF al final del tratamiento. Después de la corrección FDR se obtuvieron resultados significativos para los 3 polimorfismos del gen CYP11A1 con la AIBL de CF (q<0,02). No se obtuvieron resultados significativos para CL.

Discusión

Este estudio prospectivo aporta información acerca de la variación de la DMO durante el tratamiento con IA en pacientes con cáncer de mama en la práctica clínica habitual. Los resultados muestran que la disminución de la DMO es más acelerada en pacientes que han recibido terapia previa con tamoxifeno aunque no se detectaron diferencias significativas al final de tratamiento respecto a las que solo recibieron IA. Además, se ha demostrado previamente que existe una gran variabilidad en la pérdida de DMO en respuesta al tratamiento con IA¹. En este estudio se detecta una asociación estadísticamente significativa entre la disminución de la DMO al final del tratamiento con IA y algunos polimorfismos del gen CYP11A1.

Con respecto a las pacientes que habían recibido terapia previa con tamoxifeno, las diferencias más acusadas en cuanto a disminución de DMO aparecen a los 3 años de tratamiento, momento en el que el grupo TMX ha perdido un 70% más en CL y un 63% más en CF que el grupo NO-TMX. El tamoxifeno actúa como un antagonista competitivo del receptor de estrógenos en el tejido mamario, pero, a su vez, tiene acciones parcialmente agonistas en otros tejidos, como el hueso. Existen evidencias de sus efectos beneficiosos en la reducción de la resorción y de la estimulación de la formación ósea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama¹⁵.

Figura 1. Diagrama mostrando el número de pacientes con datos disponibles de DMO en columna lumbar y cuello femoral en cada uno de los tiempos de seguimiento. Abreviaturas: BP (Tratamiento con bifosfonatos orales)



No obstante, el presente análisis está en acuerdo con algunos estudios que indican que la terapia previa con tamoxifeno incrementa considerablemente los efectos de los IA en el remodelado óseo, resultando en una disminución mayor de la DMO¹⁶. Una posible explicación para este fenómeno sería el efecto “rebote”, es decir, la influencia positiva del tamoxifeno no solo cesa al acabar la terapia con tamoxifeno¹⁶, sino que además causa una marcada reducción de la DMO cuando se cambia a IA. Así, los osteoclastos aumentarían su acción resorptiva tras haber estado inhibidos. Un hecho a destacar es que el tamoxifeno es el tratamiento preferente para mujeres perimenopáusicas⁵. Esto explicaría la diferencia observada tanto en la edad como en la DMO de CF inicial entre pacientes con y sin TMX previo.

A pesar de lo anterior, al final de los 5 años de terapia con IA, el grupo NO-TMX iguala la pérdida final de DMO a los 3 años del grupo TMX [-3,66% vs. -5,28% en CL; (p=0,1) y -3,43% vs. -3,99% en CF; (p=0,7)], de manera que no se detectan diferencias

estadísticamente significativas entre ambos grupos en los valores absolutos de DMO al final del tratamiento.

Cabe mencionar que las tasas de pérdida de DMO en CL fueron en todo momento superiores a las de CF. En este sentido, se conoce que el hueso trabecular es más lábil que el cortical en respuesta a la terapia con IA¹⁷.

En términos generales, las pacientes de la cohorte B-ABLE pierden menos DMO en comparación con lo previamente reportado por los ECAs. Así, por ejemplo, el ensayo ATAC¹⁸ reporta pérdidas de 6,08% en CL y 7,24% en cadera total en pacientes tratadas con anastrozol durante 5 años. Las pacientes sin bifosfonatos del ensayo ABCSG-12⁸ sufrieron pérdidas del 7,8% y 4,1% en CL y CF, respectivamente, al final de tratamiento, llegando incluso a registrar disminuciones del 13,6% en CL a los 2 años y del 7,3% en CF a los 3 años. El estudio MA-17⁷, por su parte, analizaba pacientes que habían recibido tamoxifeno previo, describiendo pérdidas a los 2 años de 5,35% en CL y 3,6% en cadera total.

Tabla 2. Valores absolutos de DMO a lo largo del tratamiento con IA según TMX previo

Tiempo de seguimiento	TMX previo	Sitio	N	DMO (g/cm ²) Media±DE
Basal	Sí	Columna	129	0,953±0,096
		Fémur	151	0,760±0,081
	No	Columna	162	0,969±0,116
		Fémur	223	0,739±0,088*
Año 3	Sí	Columna	75	0,904±0,084
		Fémur	87	0,730±0,080
	No	Columna	103	0,926±0,112
		Fémur	147	0,728±0,089
Año 5	No	Columna	50	0,939±0,116
	No	Fémur	71	0,725±0,090

IA: inhibidores de aromatasas; DMO: densidad mineral ósea; TMX: tamoxifeno; DE: desviación estándar. En t-test en comparación con los pacientes que han tomado tamoxifeno previo: *p<0,05. En negrita se resaltan los valores de final de tratamiento de las pacientes que han terminado los IA a 3 ó 5 años.

Diferencias en algunas características, como por ejemplo los valores de DMO iniciales, pueden contribuir a este resultado. En este sentido, la mayoría de ECAs mencionados presentaron valores de DMO más elevados que los observados en nuestra cohorte, dando lugar al sesgo por regresión a la media. Además, hemos observado que la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D entre los pacientes de la cohorte B-ABLE es un 88,1%¹² en el momento de iniciar la terapia con IA, independientemente de la época del año, lo que explicaría en parte los bajos valores de DMO. La cohorte B-ABLE está sujeta a una estricta evaluación no solo de la DMO sino también de los niveles de vitamina D y calcio. El estatus de vitamina D ha sido relacionado con la DMO¹⁹, y la mayoría de los ensayos han demostrado que los suplementos de vitamina D son protectores frente a fracturas²⁰ y caídas²¹. Las pacientes de nuestro estudio recibían un suplemento de vitamina D en cantidades mucho más elevada que la recomendada por el IOM (Institute of Medicine), de manera que a los 3 meses de suplemento se consiguió mejorar los niveles de 25(OH)D, previniendo mayores pérdidas de hueso²².

En el presente estudio se ha detectado una asociación entre la pérdida de DMO al final del tratamiento con IA y polimorfismos en el gen CYP11A1. El gen CYP11A1 codifica para el enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (nombre alternativo: P450scc) que cataliza el paso primero y limitante de la esteroidogénesis, convirtiendo el colesterol en pregnenolona. Además de colesterol, la P450scc también puede hidroxilar la vitamina D2, D3 y sus precursores²³⁻²⁵, sugiriendo un amplio espectro de funciones en el metabolismo celular. Esta enzima es una proteína unida a la membrana mitocondrial, expresada principalmente en corteza adrenal, ovarios, testículos, y placenta²⁶. Además, también se ha demostrado su expresión a nivel de ARN y proteína en el tejido óseo y en los osteoblastos¹¹, sugiriendo un papel de esta enzima en el metabolismo óseo.

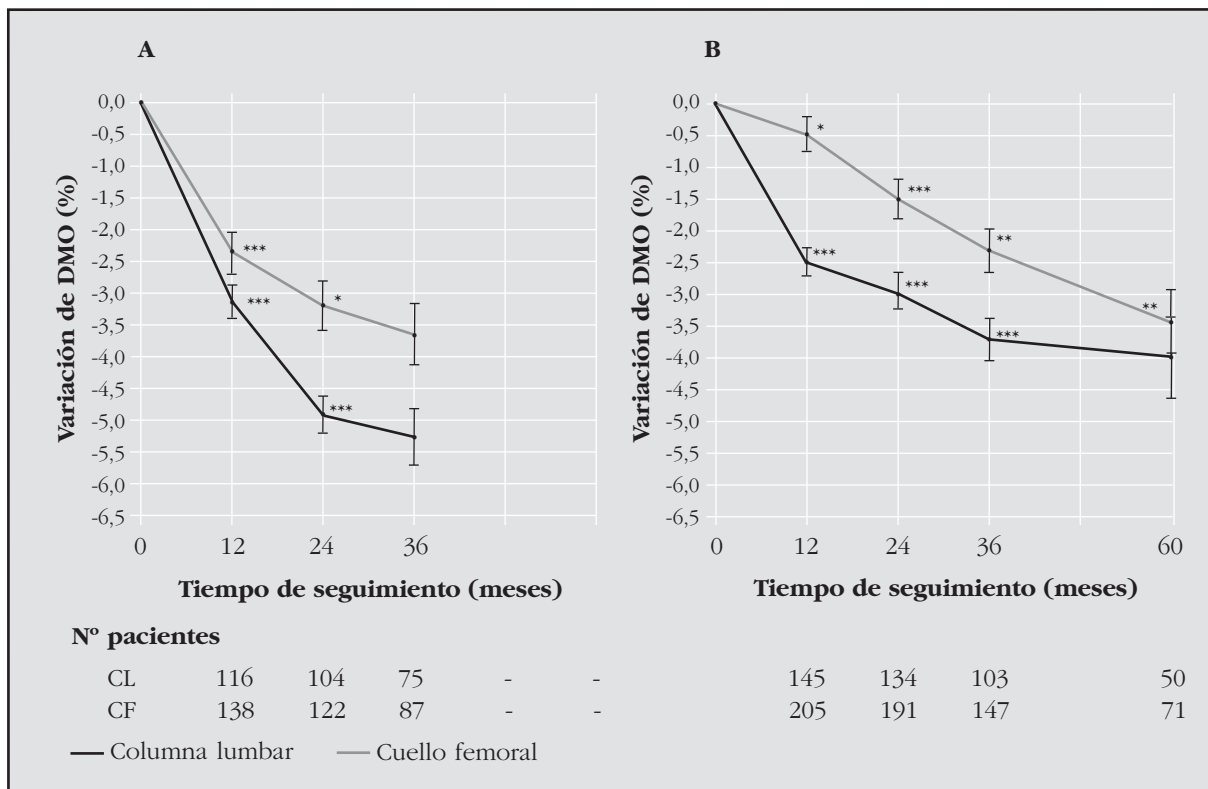
En este estudio, polimorfismos en el gen CYP11A1: rs4077581 (en la región del promotor), rs11632698 (en el intrón 2) y rs900798 (en la región 3' UTR) se asociaron con la pérdida de DMO en cuello femoral al final del tratamiento con IA. No se ha observado una asociación estadísticamente significativa con la pérdida de DMO en columna. Todas las imágenes de la DXA del estudio fueron minuciosamente analizadas con el objetivo de excluir aquellos artefactos y/o cambios estructurales (como, por ejemplo, osteofitos) que pudieran conducir a falsas elevaciones de la DMO. Este procedimiento tiene consecuencias sobre todo para los resultados de columna, ya que los cambios degenerativos en esta región pueden incrementar notablemente la DMO. Como consecuencia, el número de pacientes para esta determinación se redujo de tal forma que podría explicar la falta de significación estadística obtenida en CL. En este sentido, en un estudio previo de nuestro grupo, se observó una tendencia similar para la asociación de estos polimorfismos con la pérdida de DMO a los 2 años de tratamiento, obteniendo resultados nominalmente significativos para la DMO de columna¹¹.

Variantes genéticas en el CYP11A1 podrían alterar su expresión o actividad, determinando los niveles de hormonas sexuales presentes en un tejido, y ser, por tanto, responsables de diferentes fenotipos. Esta hipótesis se vería respaldada por el hecho de que otras variantes polimórficas en este gen han sido previamente asociadas a la susceptibilidad de cáncer de mama²⁷ y endometrio²⁸, así como al síndrome de ovarios poliquísticos²⁹.

De esta manera, la actividad de CYP11A1 puede jugar un papel central en la síntesis local de hormonas esteroideas, siendo en parte responsable de la AIBL.

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones. Primero, la evaluación de la adherencia a AI y al tamoxifeno se constató únicamente mediante una pregunta directa del médico. Segundo, la exclusión de los pacientes que reciben tratamiento con

Figura 2. Variación relativa acumulada de la DMO hasta a finalización del tratamiento con IA en pacientes con (A) y sin (B) tamoxifeno previo. En t-test de muestras pareadas respecto al tiempo anterior: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001



bisfosfonatos establece una selección de mujeres con mejor salud ósea, pudiendo provocar un sesgo en los resultados obtenidos. Tercero, la pérdida de pacientes durante el seguimiento provoca una disminución del poder estadístico más allá de los 3 años de tratamiento. No obstante, el diseño del estudio permite una observación más cercana a las condiciones de la práctica clínica habitual. Además, la implementación de un protocolo específico de manejo de la salud ósea en estas pacientes, mostró mejores resultados en la práctica de la rutina oncológica.

En conclusión, polimorfismos en el gen CYP11A1 están relacionados con la respuesta de la DMO al tratamiento con IA. En nuestra opinión, el estudio de la cohorte B-ABLE permite concluir que el control específico de la salud ósea y el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D en todos los pacientes son intervenciones necesarias durante la terapia con IA, ya que tienen una influencia directa en los cambios de DMO y, probablemente, se traduzcan también en una disminución del riesgo de fractura por fragilidad.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF; RD12/0043/0022), y las ayudas FIS PI10/01464 y PI13/00444 (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación). La Generalitat de Catalunya (DIUE 2014 SGR 775) y los fondos FEDER también han contribuido a su financiación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación a este trabajo.

Bibliografía

1. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
2. Geisler J, Helle H, Ekse D, Duong NK, Evans DB, Nordbo Y, et al. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clin Cancer Res* 2008;14:6330-5.
3. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994;15:342-55.
4. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-29.
5. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69.
6. DeCensi A, Sun Z, Guerrieri-Gonzaga A, Thürlimann B, McIntosh C, Tondini C, et al. Bone mineral density and circulating biomarkers in the BIG 1-98 trial comparing adjuvant letrozole, tamoxifen and their sequences. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144:321-9.
7. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: A

Tabla 3. Asociación entre los polimorfismos del gen CYP11A1 y la variación de DMO al finalizar el tratamiento con IA

Locus	ID	Sitio	Grupos genotípicos	N	Coefficiente beta [§] [95% IC]	Valor p nominal*	Valor q FDR	
CYP11A1	rs4077581	Columna	T/T-T/C	116	0,88 [-0,86 a 2,62]	0,324R	0,603	
			C/C	24	-	-		
	rs900798		G/G-T/G	113	0,71 [-0,94 a 2,36]	0,402R	0,603	
			T/T	28	-	-		
	rs11632698		G/G-G/A	101	0,19 [-1,30 a 1,69]	0,796R	0,796	
			A/A	37	-	-		
	rs4077581	Fémur	T/T-T/C	151	2,25 [0,51 a 3,99]	0,012R	0,021	
			C/C	31	-	-		
			rs900798	G/G-T/G	148	2,10 [0,43 a 3,76]	0,014R	0,021
				T/T	35	-	-	
			rs11632698	G/G-G/A	135	1,69 [0,19 a 3,20]	0,028R	0,028
				A/A	45	-	-	

IA: inhibidores de aromatasa; R: modelo recesivo; § ajustado por: edad, IMC, tratamiento previo con quimioterapia y/o tamoxifeno, DMO inicial y años de terapia con IA.

En negrita se resaltan aquellos valores de p significativos después de la corrección por comparaciones múltiples (FDR). *Los resultados muestran los valores de p más bajos, obtenidos para cada una de las hipótesis mediante regresión lineal.

Companion Study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006;24:3629-35.

- Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008;9:840-9.
- Bouvard B, Soulie P, Hoppe E, Georgin-Mege M, Royer M, Mesgouez-Nebout N, et al. Fracture incidence after 3 years of aromatase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2014.
- Hadjji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407-16.
- Rodríguez-Sanz M, García-Giralt N, Prieto-Alhambra D, Servitja S, Balcells S, Pecorelli R, et al. CYP11A1 expression in bone is associated with aromatase inhibitor-related bone loss. *J Mol Endocrinol* 2015;55:69-79.
- Nogues X, Servitja S, Pena MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 2010;66:291-7.
- Blake G, Adams JE, Bishop N. DXA in adults and children. In: Clifford J. Rosen, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2013.p.256.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Statist Soc Ser B (Methodological)* 1995;57:289-300.
- Resch A, Biber E, Seifert M, Resch H. Evidence that tamoxifen preserves bone density in late postmenopausal women with breast cancer. *Acta Oncol* 1998;37:661-4.
- McCaig FM, Renshaw L, Williams L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, et al. A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:643-51.
- Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, Martínez-García M, Garrigos L, Pena MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast* 2012;21:95-101.
- Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051-7.
- Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2009;24:935-42.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815-22.
- Prieto-Alhambra D, Servitja S, Javaid MK, Garrigos L, Arden NK, Cooper C, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1159-67.
- Nguyen MN, Slominski A, Li W, Ng YR, Tuckey RC. Metabolism of vitamin d2 to 17,20,24-trihydroxyvitamin d2 by cytochrome p450scc (CYP11A1). *Drug Metab Dispos* 2009;37:761-7.
- Slominski A, Semak I, Wortsman J, Zjawiony J, Li W, Zbytek B, et al. An alternative pathway of vitamin D metabolism. Cytochrome P450scc (CYP11A1)-mediated conversion to 20-hydroxyvitamin D2 and 17,20-dihydroxyvitamin D2. *FEBS J* 2006;273:2891-901.
- Tuckey RC, Li W, Zjawiony JK, Zmijewski MA, Nguyen MN, Sweatman T, et al. Pathways and products for the metabolism of vitamin D3 by cytochrome P450scc. *FEBS J* 2008;275:2585-96.
- Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 2004;25:947-70.
- Zheng W, Gao YT, Shu XO, Wen W, Cai Q, Dai Q, et al. Population-based case-control study of CYP11A gene polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:709-14.
- Terry K, McGrath M, Lee IM, Buring J, De Vivo I. Genetic variation in CYP11A1 and STAR in relation to endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2010;117:255-9.
- Gao GH, Cao YX, Yi L, Wei ZL, Xu YP, Yang C. [Polymorphism of CYP11A1 gene in Chinese patients with polycystic ovarian syndrome]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010;45:191-6.

Vera Rodríguez S¹, Martín Bethencourt E¹, Calvo Hernández LM², Hernández Hernández D^{1,2}, Saavedra Santana P¹, Gómez de Tejada Romero MJ^{1,3}, Sosa Henríquez M^{1,2}

1 Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS) - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Las Palmas de Gran Canaria (España)

2 Servicio Canario de la Salud - Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

3 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla - Sevilla (España)

Uso inadecuado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fractura por fragilidad. Estudio preliminar

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - c/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: msosah@hotmail.com

Fecha de recepción: 31/10/2015

Fecha de aceptación: 26/11/2015

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos ampliamente utilizados, si bien esto conlleva a un sobreuso que no es acorde con las indicaciones aceptadas en España y en el resto de Europa. Por otro lado, algunos autores han establecido una posible implicación de los IBP en el riesgo de fractura. Con este trabajo hemos pretendido efectuar una primera aproximación al conocimiento del consumo de IBP en nuestro medio y analizar para qué indicación son prescritos, a la vez que estudiar su posible asociación con un mayor riesgo de fractura por fragilidad entre sus consumidores.

Material y método: Estudio observacional, transversal, abierto, descriptivo, en el que se entrevistó aleatoriamente a un número de pacientes que fueron atendidos en diferentes ámbitos sanitarios: consultas externas hospitalarias, servicios de urgencias, consulta de Atención Primaria y pacientes ingresados en planta hospitalaria.

Resultados: De los 411 pacientes entrevistados, el 54% de los pacientes recibían IBP, y cuya edad media era de 63,3 años, frente al 46% que no los tomaban y que eran más jóvenes, con una edad media de 50,9 años. La distribución por sexos fue similar. La principal razón de utilizar el IBP era como “protector gástrico”, en el 39,8% de los pacientes, indicación no existente en la ficha técnica de este grupo de fármacos. Los consumidores de IBP tenían una mayor prevalencia de todas las fracturas por fragilidad.

Conclusiones: Más de la mitad de la población encuestada consume IBP, y de ella cerca del 40% sin una indicación médica correcta. Por esto, unido a la mayor prevalencia de fracturas por fragilidad que presentan –que nos hace pensar en un posible mayor riesgo de fractura entre sus usuarios– consideramos la necesidad de un uso más racional de estos fármacos. Estas conclusiones son preliminares pero, a la vista de estos resultados, creemos que puede ser interesante realizar más estudios dirigidos a comprobar de manera más firme la relación entre los IBP y el riesgo de fractura osteoporótica.

Palabras clave: omeprazol, inhibidores de la bomba de protones, abuso, efectos secundarios, osteoporosis, fractura.

Inappropriate use of proton-pump inhibitors and fragility fracture risk. A preliminary study

Summary

Introduction: Proton-pump inhibitors (PPIs) are widely used drugs, though it should be noted that excessive use is not in line with the accepted indications in Spain and throughout Europe. Furthermore, some authors have established a possible PPI link to the risk of fracture. In this paper, we make an initial approach to knowledge into PPI consumption and analyze what indication is prescribed. We also studied the drugs' possible association with increased risk of fragility fracture in users.

Material and method: An observational, transversal, open and descriptive study in which a number of randomly-chosen patients were interviewed. These patients had been treated in outpatient, emergency and primary care centers. Some had also been treated in hospital wards.

Results: Of the 411 patients interviewed, 54% received PPIs. The average age was 63.3 years, compared with 46% that did not take them and who were younger presenting a mean age of 50.9 years. Gender distribution was similar. PPIs were mainly used as a "gastric protector", in 39.8% of the patients, with no indication appearing in the technical specifications for this group of drugs. Consumers of PPIs presented a higher prevalence of all fragility fractures.

Conclusions: More than half of the population surveyed consumed PPI. Of this group, about 40% did so without proper medical advice. Therefore, in addition to the higher prevalence of fragility fractures that suggest a possible increased risk of fracture among its users, we consider the need for a more rational use of these drugs. These preliminary findings point to a need for further studies to confirm the relationship between PPIs and the risk of osteoporotic fracture.

Key words: omeprazol, proton-pump inhibitors, abuse, side effects, osteoporosis, fracture.

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen un grupo de fármacos cuya acción predominante es la disminución prolongada de la secreción de ácido clorhídrico por el estómago¹. Son un grupo de fármacos bastante seguros y ampliamente utilizados por la población, pero no exento de efectos secundarios². Así, se ha publicado que el consumo de IBP podría estar relacionado con un aumento del riesgo de sufrir una fractura por fragilidad, habiéndose publicado tanto artículos que apoyan este hecho³⁻⁶ como otros que lo niegan⁷.

Por otra parte, los IBP se vienen utilizando desde hace mucho tiempo como un protector del daño gástrico que podría ser causado por la administración de determinados fármacos. Este uso no está recogido entre las indicaciones terapéuticas registradas en la Agencia Europea del Medicamento⁸ y que se resumen en la tabla 1, no existiendo ningún estudio ni evidencia científica que apoye su utilización con este fin. Por el contrario, la administración de los IBP conjuntamente con otros fármacos puede en ocasiones ser contraproducente, como ocurre, por ejemplo, con el carbonato cálcico, que precisa para su absorción óptima de un medio ácido⁹, absorción que sería inhibida, por lo tanto, con la administración simultánea de IBP.

Hemos efectuado un estudio en un grupo de pacientes reclutados aleatoriamente en distintos ámbitos del entorno asistencial del Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria, con el fin de tener una primera aproximación sobre la prevalencia del consumo de IBP y las causas por las que es prescrito, así como estudiar la

prevalencia de fracturas por fragilidad en estos pacientes y su posible relación con el uso de IBP.

Material y métodos

Para realizar este trabajo hemos diseñado un cuestionario compuesto de 10 ítems que se realizó a un grupo de 411 pacientes de ambos sexos seleccionados al azar entre los que fueron atendidos en diversos ámbitos sanitarios: Servicio de Urgencias, consulta externa hospitalaria de Medicina Interna, consulta de Atención Primaria y pacientes ingresados en planta hospitalaria. La edad mínima de inclusión fue de 18 años, sin límites en cuanto a la edad superior. No hubo ninguna selección en el tipo de pacientes en ningún entorno de trabajo, ya fuese en el Hospital como en los Centros de Salud. Participaron en la recogida de datos 5 médicos. Los resultados del cuestionario fueron introducidos en una base de datos diseñada *ad hoc* y que constaba de un total de 20 ítems relacionados, en su mayor parte, con el consumo de IBP.

El estudio estadístico realizado consistió en un análisis descriptivo, utilizando media y desviación estándar para las variables cuantitativas y porcentaje para variables categóricas. Para comparar variables categóricas se utilizaron las pruebas de la Chi cuadrado y exacta de Fischer. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t-Student o la prueba U de Mann-Whitney, en función de que las variables siguieran o no una distribución normal. La normalidad de las variables se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Todos los resultados fueron ajustados por la edad. El nivel de significación se estableció en el 5% ($p < 0,05$).

Resultados

En la tabla 2 se recogen las características de los pacientes incluidos en el estudio. De un total de 411 pacientes, más de la mitad (54%) estaban recibiendo IBP en el momento de realizarles la encuesta, mientras que el 46% no los tomaban. La edad media de los pacientes que recibían IBP era superior a la de aquéllos que no lo recibían (63,3 años frente a 50,9 años, respectivamente). El rango de edad fue de 18 a 95 años. La distribución por sexo de los pacientes en ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 3 se recogen las indicaciones por las que los pacientes recibían IBP. Globalmente, la indicación más habitual fue como protector gástrico, que se obtuvo en casi el 40% de los pacientes, con la hernia hiatal como segunda causa, la cual se recogió en el 10% de los usuarios a los IBP. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en este aspecto.

El IBP más utilizado fue omeprazol (72,6%), seguido de pantoprazol (13,4%). El uso de lansoprazol, esomeprazol, y rabeprazol fue más limitado. El tiempo mínimo de duración del tratamiento con los IBP fue de 1 mes, que se observó en 8 casos, y el máximo de 204 meses, que obtuvimos en 2 pacientes.

En la tabla 4 se muestra la prevalencia de fracturas por fragilidad en los participantes del estudio. Los pacientes que recibían IBP en el momento de ser encuestados tenían una mayor prevalencia de fracturas por fragilidad que aquellos que no los tomaban (12,6% frente al 2,6%, respectivamente), con una OR de 5,284, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Las prevalencias de todos los distintos tipos de fracturas, vertebrales, no vertebrales y cadera, fueron mayores en los pacientes que recibían IBP ($p=0,003$).

Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto que existe un importante consumo de IBP entre nuestros pacientes que podría no estar indicado. En nuestra serie, el 54,1% de los pacientes reconocían estar tomando habitualmente IBP en el momento de ser encuestados, resultados similar al descrito en otros trabajos. Así, en una población de ancianas de Australia, en el denominado *Australian Longitudinal Study on Women's Health*, con un tamaño muestral de 4.432 mujeres, el 52,5% recibían IBP⁴. En el ámbito hospitalario, en una muestra de 834 pacientes ingresados, el 58,7% recibían IBP, y "revisando sus indicaciones" éstas eran correctas en tan sólo el 50,1% de los pacientes¹⁰. En otro estudio efectuado en pacientes hospitalizados en una sala de enfermedades respiratorias, el 44% recibían IBP de los cuales el 68% no tenía una indicación correcta¹¹.

La razón más frecuente, con diferencia, por la que se utilizaba el IBP en nuestros pacientes fue como "protector" gástrico frente a otros fármacos (casi en el 40% del total). Nos gustaría incidir en que esta indicación no existe en la ficha técnica de ningún IBP⁸, y que no hay estudios que demuestren que estos fármacos sean eficaces para ello.

Tabla 1. Indicaciones terapéuticas del omeprazol como modelo de los inhibidores de la bomba de protones⁸

- Tratamiento de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna, incluyendo las que complican los tratamientos con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Tratamiento profiláctico de la úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna y/o erosiones gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes de riesgo (ancianos y/o en antecedentes de erosiones gastroduodenales) que requieran un tratamiento continuado con AINEs.
- Reflujo gastroesofágico. Omeprazol está indicado en el tratamiento de la esofagitis por reflujo, de síntomas severos de enfermedad por reflujo no inflamatoria, y de síntomas leves que no respondan al tratamiento convencional.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociadas a *Helicobacter pylori* tanto en terapia dual (tratamiento combinado con amoxicilina o claritromicina) como en una terapia triple (tratamiento combinado con dos agentes antimicrobianos a la vez), cuya tasa de erradicación es notablemente más elevada con una duración menor del tratamiento.

Sin embargo, entre la profesión médica se ha generalizado la creencia que al administrar varios fármacos, sean o no potencialmente gastroerosivos, el IBP debe añadirse como "protector", efecto que únicamente se ha descrito como eficaz y con indicación en la ficha técnica de estos fármacos con los antiinflamatorios no esteroideos⁸, y ni siquiera está demostrada su utilidad en los pacientes que reciben corticoides por vía oral.

Por otro lado, aunque los IBP son fármacos considerados seguros y con pocos efectos secundarios, el uso de los mismos se ha asociado a una mayor prevalencia de algunas patologías, como el riesgo de infarto agudo de miocardio¹², de nefritis intersticial¹³ o de hipomagnesemia¹⁴. En el caso concreto de la patología metabólica ósea, el consumo de IBP se ha asociado a la presencia de fracturas en adultos jóvenes¹⁵, comportándose como un factor de riesgo independiente para la producción de fracturas, tanto en diferentes estudios^{3,6,16} como en un metaanálisis¹⁷, donde se observó un incremento del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, sobre todo en ancianos. Todo ello ha generado la preocupación entre las autoridades sanitarias, que han publicado varios avisos sobre este tema¹⁷⁻²⁰. Nuestros resultados son orientativos en este sentido, no concluyentes, porque, aunque la prevalencia de fracturas por fragilidad fue muy superior en el grupo que recibían IBP, factores metodológicos que son comentados a continuación nos hacen ser cautelosos a la hora de considerar el significado real de estos hallazgos.

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio, dependiendo de la toma o no de IBP

		Toman IBP	No toman IBP	Valor de p
Pacientes, n (%)		223 (54,1%)	188 (45,9%)	
Edad (años), media \pm DE		63,3 \pm 13,7	50,9 \pm 17,5	0,001
Sexo, n (%)	varones	98 (53,6%)	85 (46,4%)	p=0,843
	mujeres	125 (54,6%)	104 (45,4%)	

DE: desviación estándar.

Tabla 3. Indicación por la que reciben IBP*

Indicación	Total	Varones	Mujeres	Valor de p
Hernia hiatal	41 (10%)	15 (8,2%)	26 (11,4%)	0,288
Reflujo gastroesofágico	32 (7,8%)	13 (7,1%)	19 (8,3%)	0,653
Úlcera péptica	19 (4,6%)	10 (5,5%)	9 (3,9%)	0,461
Helicobacter	5 (1,2%)	2 (1,1%)	3 (1,3%)	0,841
Protector gástrico	164 (39,8%)	69 (37,7%)	95 (41,5%)	0,436

*: datos calculados solamente en el subgrupo que estaban tomando el fármaco en el momento de la encuesta.

Tabla 4. Presencia de fracturas por fragilidad y consumo actual de IBP

Fractura por fragilidad	Toman IBP	No toman IBP	Valor de p	OR (IC 95%)	
Sí	28 (12,6%)	5 (2,6%)	0,001	5,284 (1,998;13,976)	
No	195 (87,4%)	184 (97,4%)			
Tipo de fractura	Vertebral	14 (6,3%)	4 (2,1%)	0,003	
	No vertebral	6 (2,7%)	1 (0,5%)		
	Cadera	7 (3,1%)	0 (0%)		

El estudio tiene varias limitaciones. Una de ellas es que no estudiamos la comorbilidad de estos pacientes. Por ello, no podemos establecer con certeza con nuestros resultados que los usuarios de los IBP tengan un mayor riesgo de fracturas por fragilidad debido a estos fármacos, ya que los pacientes que los tomaban probablemente podrían estar recibiendo otros muchos fármacos de cuyos efectos gástricos eran protegidos (aunque incorrectamente) y que pudieran producir aumento de la fragilidad ósea (como, por ejemplo, los corticoides); por otra parte, la toma de estos otros fármacos podría a su vez indicar la existencia de patologías que deterioran el hueso (como, por ejemplo, la artritis reumatoide). Otra limitación es el tamaño muestral, que es pequeño. Pero, por otra parte, se trata tan solo de un estudio preliminar que confirma una realidad ya sospechada sobre el exceso de utilización de los IBP, con una indicación sobre la que no existe evidencia clíni-

ca de ningún tipo y que conlleva un enorme gasto económico injustificado, sin olvidar los posibles efectos secundarios descritos en otros estudios y ya comentados anteriormente.

Precisamente incidiendo en el costo económico, en el año 2014 se vendieron en el Archipiélago Canario más de 3 millones de envases de IBP, lo cual generó un gasto de 20 millones de euros²⁰, una gran parte de los cuales, como acabamos de mostrar, sin una correcta indicación. Esto en lo referente al consumo financiado por el Servicio Canario de la Salud. El consumo real puede ser mucho mayor, porque los IBP se dispensan sin necesidad de receta médica.

En conclusión, aunque estos resultados son preliminares y obtenidos con un tamaño muestral pequeño, nuestro estudio muestra que más de la mitad de los pacientes estudiados reciben IBP y que, de ellos, casi el 40% lo toman con una indicación que no está aprobada, lo cual podría gene-

rar, además de un importante gasto sanitario innecesario, un incremento del riesgo de otras patologías, entre ellas las fracturas por fragilidad. Por ello, consideramos interesante realizar estudios más profundos y amplios en esta dirección.

Conflicto de intereses: Los autores informan de que ninguno tiene conflicto de intereses.

Agradecimientos: Este estudio fue financiado parcialmente con una beca de investigación de la Sociedad Canaria de Osteoporosis.

Bibliografía

- Hetzel DJ, Shearman DJ. Omeprazole inhibition of nocturnal gastric secretion in patients with duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:587-90.
- Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122:896-903.
- Yang S, Chen Q, Wei H, Zhang F, Yang DL, Shen Y, et al. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:4899-910.
- Van der Hoorn MM, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GM. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81:675-82.
- Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18.
- Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011;48:768-76.
- Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, Goltzman D, Jamal SA, Kreiger N, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1361-9.
- Ficha técnica del omeprazol. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68041/FT_68041.pdf consultado el 20-11-2015.
- Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286-96.
- Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci* 2005;12:2307-11.
- Niklasson A, Bajor A, Bergendal L, Simrén M, Strid H, Björnsson E. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalised patients with pulmonary diseases. *Respir Med* 2003;97:1143-50.
- Mayor S. People taking proton pump inhibitors may have increased risk of myocardial infarction, study shows. *BMJ* 2015;350:h3220.
- Case Resaracho R, Jaio N, Vrotsoukanari K, Aguirre C. Case Report: Inadequate drug prescription and the rise in drug-induced acute tubulointerstitial nephritis incidence. *NDT Plus* 2010;555-7.
- Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: A Population-Based Case-Control Study. *PLOS Medicine* 2014;11(9).
- Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB, Abrams JA, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int* 2015;26:2501-7.
- Moberg LM, Nilsson PM, Samsioe G, Borgfeldt C. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. *The WHILA study. Maturitas* 2014;78:310-5.
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26.
- Servicio de uso racional del medicamento. Dirección General de Farmacia. Alerta de la FDA: IBP y aumento de riesgo de fracturas. Disponible en: www.gobiernodecanarias.eu/sanidad/scs/.../IBPyRiesgoDeFractura.s.pdf.
- MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program Proton Pump Inhibitors (PPI): Class Labeling Change. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm213321.htm>. consultado el 20-11-2015.
- Bañón Morón N, Montes Gómez E, Alonso Rivero JM, Pérez Mendoza JM, Castellano Cabrera JL, De la Nuez Viera F. Bolcan. Boletín Canario de uso racional del medicamento del SCS. Vol 7. Nº1. Junio 2015. Disponible en: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/> consultado el 20-11-2015.

Arnaiz de las Revillas F¹, Marcote Ibáñez C¹, González-Lamuño D², García Unzueta M³, Lino Montenegro E⁴, Riancho JA¹

1 Servicio Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

2 Servicio de Pediatría - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

3 Servicio de Análisis Clínicos - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

4 Gerencia de Atención Primaria - Servicio Cántabro de Salud - Santander (España)

Síndrome general y dolores óseos en un paciente tratado con tenofovir

Correspondencia: Francisco Arnaiz de las Revillas - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Servicio de Medicina Interna - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)
Correo electrónico: farnaiz@humv.es

Fecha de recepción: 03/09/2015

Fecha de aceptación: 07/10/2015

Resumen

El tenofovir (TDF), es el único inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleótido para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ocasionalmente, puede producir insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi.

Presentamos el caso de un varón de 64 años con infección por VIH conocida desde hace 22 años, en tratamiento con tenofovir. En las revisiones ambulatorias refería un cuadro progresivo de astenia y dolores óseos difusos. En varias determinaciones se había observado una elevación de la fosfatasa alcalina y la paratohormona (PTH). Durante el último mes empeoró su estado, por lo que fue ingresado en el hospital. Entre los datos analíticos destacaban: glucosuria marcada, hipofosfatemia, hiperfosfaturia e hipouricemia. Todas las alteraciones se resolvieron tras suspender el TDF, lo que ilustra la importancia de que los clínicos incluyan la posibilidad de tubulopatía proximal por TDF en pacientes con dolores óseos, síndrome general o alteraciones del metabolismo mineral.

Palabras clave: *síndrome general, tenofovir, osteomalacia, síndrome de Fanconi.*

General and bone pain syndrome in a patient treated with tenofovir

Summary

Tenofovir (TDF), is the only nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor for treating human immunodeficiency virus (HIV). Occasionally, it may cause acute renal failure and Fanconi syndrome.

We report the case of a 64-year-old male diagnosed with HIV infection 22 years previous and treated with tenofovir. In outpatient follow-up, the patient complained of progressive fatigue and diffuse aching bones. In several check-ups, increased alkaline phosphatase and parathyroid hormone (PTH) were observed. Over the past month, his condition worsened and he was admitted to hospital. Analytical data included marked glycosuria, hypophosphatemia, hyperphosphaturia and hypouricemia. All changes were resolved when TDF was discontinued. This illustrates the importance of clinical evaluations that include possible TDF-induced proximal tubulopathy in patients with general bone pain syndrome or mineral metabolism disturbances.

Key words: *general syndrome, tenofovir, osteomalacia, Fanconi syndrome.*

Introducción

El tenofovir (TDF), es el único inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleótido para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ocasionalmente, puede asociarse a alteraciones renales, incluyendo daño tubular y síndrome de Fanconi^{1,2}. Este síndrome consiste en un defecto en el transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, potasio, bicarbonato y proteínas a nivel del túbulo proximal³.

Caso Clínico

Presentamos el caso de un varón de 64 años con infección por VIH conocida desde hace 22 años, en tratamiento con didanosina, tenofovir y lopinavir/ritonavir. Durante los dos últimos años, en revisiones ambulatorias refería un cuadro de astenia y dolores óseos difusos. En varias determinaciones se había observado una elevación de la fosfatasa alcalina (FA) total y ósea, así como de la parathormona (PTH). La 25-hidroxivitamina D (25-HCC), el calcio total e iónico y otros parámetros bioquímicos rutinarios en suero, y el elemental y sedimento de orina eran normales (Tabla 1). Se realizó una radiografía simple de columna que mostró signos degenerativos, y una gammagrafía con Tc99, que resultó normal.

Durante el último mes empeoró su estado, con mayor astenia, disminución de fuerza, dificultad para caminar y pérdida de 7 kg de peso, por lo que ingresó en el hospital. La exploración física era anodina, salvo por debilidad muscular de predominio proximal. Entre los datos analíticos destacaban hiperglucemia leve (154 mg/dl), glucosuria marcada (4+), hipofosfatemia, fosfaturia inapropiadamente alta, hipouricemia (2 mg/dl), ligera acidosis metabólica (bicarbonato 19 mmol/l) y proteinuria (945 mg/24h). Además, aminoaciduria moderada, con valores aumentados de glicina

(x2), valina (x2), serina (x4) y treonina (x4). El FGF23 sérico fue de 6 pg/ml. Otros parámetros se muestran en la tabla 1.

A partir de esos resultados se estableció el diagnóstico de síndrome de Fanconi incompleto con hipofosfatemia grave y probable osteomalacia, en relación con TDF. Se retiró dicho fármaco y se inició tratamiento con raltegravir y darunavir potenciado con ritonavir. Además se administraron suplementos de fósforo, 25-HCC y 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 DHCC). Con ello su estado fue mejorando progresivamente. Seis meses tras la retirada de TDF habían desaparecido los dolores óseos y la debilidad muscular, el paciente había recuperado el peso basal y se habían normalizado las alteraciones analíticas séricas, aunque la reabsorción de fosfato seguía siendo discretamente baja.

Discusión

El TDF se excreta por filtración glomerular y es transportado activamente por las células del túbulo proximal renal¹. Aunque las alteraciones tubulares, incluyendo el síndrome de Fanconi, son una complicación conocida del tratamiento con TDF, reconocida en su ficha técnica y objeto de diferentes publicaciones^{4,5}, no es frecuente que se acompañe de manifestaciones clínicas^{1,2}. De hecho, en un estudio de 422 pacientes con infección por VIH, de los cuales 381 recibían TDF, no se encontró que este fármaco se asociara globalmente a alteraciones de los niveles de calcio, fósforo, vitamina D o marcadores de remodelado óseo, ni tampoco en la densidad mineral ósea (DMO)⁶. Por otro lado, en un ensayo clínico que incluyó 299 pacientes tratados con TDF y seguidos durante 144 semanas, se encontraron 10 casos de hipofosfatemia (una frecuencia similar a la encontrada entre los tratados con estavudina), si bien en ninguno fue necesario retirar el fármaco, ni se observó el desarrollo de un

Tabla 1. Parámetros analíticos que presentó el paciente 2 años y 6 meses antes del ingreso, durante el ingreso y 6 meses después

	Valores normales	24 meses antes	6 meses antes	Al ingreso	6 meses después
Cr, mg/dl	0,7-1,2	1,2	1,0	0,8	0,9
FA, U/l	40-129	231	200	180	132
PTH, pg/ml	10-45	56	51	25	-
P, mg/dl	2,5-4,5	1,9	-	1,1	2,6
Mg, mg/dl	1,6-2,5			2,4	2,3
Reabsorción tubular de fosfato, %	80-90			40	60

Cr: creatinina; FA: fosfatasa alcalina; PTH: paratohormona.

síndrome de Fanconi⁷. En ese mismo estudio, se encontró una ligera disminución de la DMO de columna, pero no de cadera, entre los tratados con TDF. Se ha señalado que la administración concomitante de otros fármacos, como la didanosina y el lopinavir potenciado con ritonavir, puede aumentar el riesgo de tubulopatía^{8,9}.

La excreción aumentada de fosfato con la consiguiente hipofosfatemia fueron las consecuencias más relevantes en este paciente. El papel del FGF23 en la hipofosfatemia asociada a TDF es debatido^{10,11}. En nuestro paciente, los niveles de FGF23 estaban disminuidos, lo que va en contra de la implicación de este factor fosfatúrico y es consistente con un efecto directo del fármaco sobre los túbulos renales. Aunque no se dispuso de una biopsia ósea que confirmara la acumulación de osteoide, las manifestaciones clínicas y analíticas, incluyendo el aumento de FA y PTH son consistentes con la existencia de una osteomalacia hipofosfatémica^{12,13}. La resolución tras la suspensión del TDF confirma la implicación causal de este fármaco. No obstante, esta es una complicación poco frecuente.

En una revisión reciente de la literatura, se encontraron 53 casos de tubulopatía inducida por TDF, de los cuales 27 presentaron alteraciones óseas consistentes con osteomalacia. El tiempo medio desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de alteraciones renales era de 2,5 años¹⁴. El hecho de que esas alteraciones tubulares no se asocian necesariamente con una disminución del filtrado glomerular, junto al de que la fosfatemia no suele estar incluida en los parámetros bioquímicos analizados rutinariamente, pueden llevar a retrasos en el diagnóstico.

Este caso ilustra la importancia de que los clínicos incluyan la posibilidad de hipofosfatemia secundaria a una tubulopatía proximal en el diagnóstico de los pacientes tratados con TDF que presentan síntomas vagos, como debilidad o dolores, que podrían por otra parte atribuirse a la enfermedad de base u otros procesos concomitantes.

Conflicto de Intereses: Todos los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010;51:496-505.
- O'Donnell EP, Scarsi KK, Darin KM, Gerzenshtein L, Postelnick MJ. Low incidence of renal impairment observed in tenofovir-treated patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;66:1120-6.
- Asplin JR, Coe FL. Tubular disorders. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 1701.
- Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011;57:773-80.
- Woodward CLN, Hall M, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009;10:482-7.
- Samarawickrama A, Jose S, Sabin C, Walker-Bone K, Fisher M, Gilleece Y. No association between vitamin D deficiency and parathyroid hormone, bone density and bone turnover in a large cohort of HIV-infected men on tenofovir. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19568.
- Gallant JE, Staszewski S, Pzaniak AL, De Jesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201.
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *Aids Patient Care STDS* 2008;22:99-103.
- Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S. Greater Tenofovir-Associated Renal Function Decline with Protease Inhibitor-Based versus Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor-Based Therapy. *J Infect Dis* 2008;197:102-8.
- Haverkort ME, Van der Spek BW, Lips P, Sliker WA, ter Heine R, Huitema AD, Bronsveld W. Tenofovir-induced Fanconi syndrome and osteomalacia in two HIV-infected patients: role of intracellular tenofovir diphosphate levels and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2011;43:821-6.
- Saeedi R, Jiang SY, Holmes DT, Kendler DL. Fibroblast growth factor 23 is elevated in tenofovir-related hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int* 2014;94:665-8.
- Riancho JA. Osteomalacia y raquitismo. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2004;13:77-9.
- Francis RM, Selby PL. Osteomalacia. *Balliere's Clin Endocrinol Metab* 1997;11:145-63.
- Mateo L, Holgado S, Mariñoso ML, Perez-Andres R, Bonjoch A, Romeu J, Olive A. Hipophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV infected patients. *Clin Rheumatol* 2014 May 3. [Epub ahead of print].

Fernández-García M, Martínez J, Olmos JM, González-Macías J, Hernández JL

Unidad de Metabolismo Óseo - Departamento de Medicina Interna - Hospital Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria-IDIVAL - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Santander (España)

Revisión de la incidencia de la fractura de cadera en España

Correspondencia: Magdalena Fernández García - Hospital Marqués de Valdecilla - Unidad de Metabolismo Óseo - Departamento de Medicina Interna - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)
Correo electrónico: magdafergar@gmail.com

Resumen

El envejecimiento de la población mundial es un indicador de la mejora de la salud en el mundo. En los países desarrollados, el aumento de la longevidad ha ido acompañado de una "compresión de la morbilidad", es decir, aunque las personas viven más tiempo, no pasan más años padeciendo un mal estado de salud. Sin embargo la fractura de cadera es capaz por sí sola de disminuir la esperanza de vida en casi dos años, y uno de cada cinco pacientes que la sufre requerirá asistencia socio-sanitaria permanente.

En España, los estudios epidemiológicos que describen la incidencia de la fractura de cadera son numerosos. En la mayoría de los casos, se trata de trabajos retrospectivos llevados a cabo durante períodos de tiempo cortos y cuyos resultados han sido variables entre las diferentes provincias estudiadas. La incidencia global de la fractura de cadera en nuestro país, en los sujetos mayores de 65 años ha variado entre 301 y 897/10⁵ habitantes, valores por debajo de los de otros países de Europa o de los de los EE.UU.

En este trabajo realizamos una revisión crítica de los principales estudios publicados en España que abordan el estudio de la incidencia de la fractura de cadera.

Palabras clave: *epidemiología, fractura de cadera, incidencia, tendencia secular, osteoporosis.*

Review of the incidence of hip fracture in Spain

Summary

The aging of the world population is an indicator of improving health worldwide. In developed countries, increased longevity has been accompanied by a so-called "compression of morbidity", that is, although people live longer, they do not spend more years suffering a poor health status. However, hip fracture itself may reduce life expectancy in almost two years and one in five patients will require permanent health care.

Epidemiological studies reporting the incidence of hip fracture in Spain are numerous. In most cases, they are retrospective and short-term studies, and their results have shown variations across regions. The overall incidence of hip fracture in our country, in subjects older than 65 years, have varied between 301 and 897/10⁵ inhabitants, lower figures than reported in other European countries or in the USA.

In this paper, we critically review the main published studies in Spain on the incidence of hip fracture.

Key words: *epidemiology, hip fracture, incidence, secular trend, osteoporosis.*

Introducción

El desarrollo de la enfermedad osteoporótica está ligada de forma insoslayable al envejecimiento. En este sentido, el número de personas de 60 ó más años en todo el mundo se ha duplicado desde 1980, y se prevé que alcance los 2.000 millones en el año 2050¹. El proceso involutivo asociado a la edad induce una disminución de la coordinación neuromuscular, de la visión, de la audición y de los sistemas de alerta autónomos. La coexistencia de comorbilidades y la disminución de la función cognitiva disminuyen la capacidad de respuesta del organismo y favorecen una situación de mayor fragilidad. Del mismo modo, el aumento del consumo de fármacos en el anciano, especialmente las medicaciones psicotropas, altera aún más estas capacidades, lo que facilita las caídas y, por ende, la aparición de la fractura. Debido a su elevada mortalidad y morbilidad, la fractura de cadera representa la complicación más grave de la osteoporosis. De hecho, la fractura de cadera es capaz por sí sola de disminuir la esperanza de vida en casi dos años y uno de cada cinco pacientes que la sufre requerirá asistencia socio-sanitaria permanente².

Con base en lo anteriormente expuesto, la gestión de la osteoporosis y de la fractura de cadera va a suponer un problema de gran importancia asistencial, de gestión hospitalaria y de gasto económico y social en las próximas décadas. Conocer las previsiones sobre la evolución de esta fractura es una cuestión de gran importancia y que excede el ámbito sanitario. Para interpretar de forma correcta las tasas de incidencia de la fractura de cadera en la actualidad, debemos intentar conocer de la manera más precisa posible la situación previa. En este trabajo realizamos una revisión de los artículos más relevantes publicados sobre la incidencia de la fractura de cadera en España, durante las últimas cuatro décadas.

Variaciones geográficas en la incidencia de la fractura de cadera en España

En España, los estudios epidemiológicos que describen la incidencia de la fractura de cadera son numerosos. En la mayoría de los casos, se trata de trabajos retrospectivos, de ámbito local, llevados a cabo durante períodos de tiempo cortos. Los resultados han sido variables entre las diferentes provincias estudiadas. Así, la incidencia global de la fractura de cadera en España en los sujetos mayores de 65 años se ha situado entre 301 y 897/10⁵ habitantes³, valores por debajo de los de otros países de Europa o de los de los EE.UU.

De forma similar a lo que sucede en otras localizaciones geográficas, en España también se ha constatado un gradiente norte-sur en las tasas de incidencia de la fractura de cadera, registrándose las cifras más altas en la zona norte, como Barcelona, y las menores en las regiones del sur, como las Islas Canarias.

En la tabla 1 se resumen los estudios epidemiológicos sobre la incidencia de la fractura de cadera en nuestro país.

Cataluña

Díez *et al.*⁴, estudiaron la incidencia de la fractura de cadera en la ciudad de Barcelona en el año 1984, utilizando los registros de los pacientes mayores de 45

años ingresados en los hospitales de agudos. Se analizaron un total de 1.163 pacientes, de los cuales 863 fueron mujeres. La incidencia cruda de la fractura de cadera en las mujeres fue de 252,2/10⁵ habitantes y de 115,6 en los varones. El riesgo de fractura fue un 50% mayor en las mujeres en cualquier grupo de edad. En 1989, en la misma ciudad, Cucurull *et al.*⁵, encontraron que la incidencia había aumentado de forma estadísticamente significativa en las mujeres, pero se había mantenido estable en los varones.

Asturias

Altadill *et al.*⁶, analizaron la epidemiología de la fractura de cadera en Asturias. Revisaron las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 45 años ingresados durante el año 1992 y que residían en dos áreas sanitarias de Asturias, una representativa de un hábitat rural y otra de un hábitat urbano. Se excluyeron las fracturas patológicas. Los autores identificaron 283 fracturas de cadera osteoporóticas, 225 de ellas en mujeres. La incidencia anual fue de 219,6/10⁵ habitantes en los mayores de 50 años. La incidencia en las mujeres mayores de 45 años fue tres veces mayor que la de los varones de su misma edad (271 frente a 88/10⁵, respectivamente). Observaron, además, un incremento exponencial de la incidencia con la edad, comprobando que ésta se duplicaba en cada quinquenio a partir de los 75 años y en ambos sexos. La incidencia global de fracturas fue similar en ambas áreas sanitarias: 76,5 y 83,5/10⁵ habitantes y año. La incidencia de fractura de cadera en el hábitat rural fue de 167,4/10⁵ habitantes-año en mayores de 45 años y de 218,9/10⁵ y año en el hábitat urbano, para el mismo grupo de edad. La incidencia en individuos mayores de 50 años también fue superior en el hábitat urbano (266 casos/10⁵ habitantes/año) que en el rural (185,7/10⁵ habitantes/año). No se hallaron diferencias en la proporción de mujeres y varones fracturados procedentes de ambos hábitats.

Castilla-León

Ferrández *et al.*⁷ estudiaron la incidencia de la fractura de cadera en Salamanca, en los sujetos mayores de 50 años, durante el período 1977-1988. Obtuvieron una incidencia anual de 195 casos/10⁵ en las mujeres y de 73/10⁵ en los varones. Durante los 12 años analizados, se observó un aumento de la incidencia cruda de fractura del 143%. Con posterioridad, Blanco *et al.*⁸ llevaron a cabo un estudio retrospectivo con el objetivo de conocer la incidencia de la fractura de cadera en el período 1994-2002. Recogieron los datos referentes a las altas hospitalarias del Hospital Universitario de Salamanca de los pacientes mayores de 65 años diagnosticados de fractura de cadera. Se registraron un total de 2.726 casos y se objetivó un incremento relativo en la fractura de cadera del 81% en el caso de las mujeres y del 98% en el de los varones. La incidencia cruda aumentó de 315 fracturas en 1994 a 496/10⁵ habitantes, en el año 2002. Este incremento no fue explicado por el envejecimiento de la población, ya que durante el período de estudio, el número de sujetos de más de 65 años aumentó un 17% mientras que el aumento relativo de la incidencia de fractura de cadera fue del 57%.

Tabla 1. Estudios epidemiológicos sobre la incidencia de la fractura de cadera por edad por 10⁵ personas/año en mujeres (M) y varones (V) en España

Autor (año)	Período	Localización	Población de estudio	Tasa de incidencia (10 ⁵ /año) (M/V)
Ferrández L (1992)	1977-1988	Salamanca	>50 años	195/73
Díez A (1989)	1984	Barcelona	>45 años	252/115
Olmos JM (1992)	1988	Cantabria	>49 años	277/100
Sosa M (1993)	1989-1993	Islas Canarias	>49 años	221/170
Altadill A (1995)	1992	Asturias	>45 años	271/88
Arbolea LR (1997)	1994-1995	Palencia	>49 años	337/121
Serra L (2002)	1996-1999	España	>65 años	695/270
Herrera A (2006)	2002	España	>60 años	913/417
Blanco J (2006)	1994-2002	Salamanca	>65 años	699/225
Hernández JL (2006)	1988-2002	Cantabria	>50 años	389/101
Álvarez-Nebreda ML (2007)	2000-2002	España	>65 años	678/262
Sosa M (2013)	2007-2011	Islas Canarias	>50 años	205/89
Azagra R (2014)	1997-2010	España	>65 años	766/325
Sosa M (2015)	1989-1993	Islas Canarias	>49 años	204,5/91,4
	2007-2011			246/108,1
Etxebarria-Foronda I (2015)	200-2012	España	>65 años	153,24

Islas Canarias

En el archipiélago canario, el grupo de Sosa analizó las características epidemiológicas y demográficas de la fractura de cadera a lo largo de dos períodos de tiempo definidos. En el primero de ellos⁹, estudiaron la incidencia de las fracturas de cadera desde el 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre de 1993, en las personas mayores de 49 años en Gran Canaria, utilizando los registros de los hospitales públicos y privados de la isla. El número total de fracturas fue de 1.175, de las cuales 848 ocurrieron en mujeres. La incidencia ajustada aumentó de 127,8 fracturas/10⁵ habitantes en 1989 a 170,1 en 1993, incremento que, si bien se observó en ambos sexos, fue algo más pronunciado en los varones. Se registró una mayor incidencia en las estaciones de otoño e invierno.

En el segundo trabajo, llevado a cabo durante los años 2007 y 2011¹⁰, se recogieron un total de 2.222 fracturas de cadera en los pacientes mayores de 50 años, de las cuales 1.593 (71,7%) se produjeron en mujeres. El número de fracturas aumentó con la edad hasta la década de los 90 años. La relación mujer/varón fue de 2,53. La incidencia anual global fue de 150 casos/10⁵ habitantes, siendo en las mujeres de 205,4 y en los varones de 89,1. Durante el período de estudio, la incidencia de la fractura de cadera en Gran Canaria se mantuvo prácticamente estable, registrándose la máxima incidencia global en el año 2010 y la mínima en el 2007, con una diferencia entre ambas de 34,1 casos/10⁵ habitantes/año. El

29,7% del total de las fracturas se produjeron durante los meses de invierno

El trabajo más reciente de este grupo, publicado a principios de 2015¹¹, ha tenido como objetivo comparar los cambios en la incidencia de fractura de cadera entre los dos períodos de tiempo mencionados. La incidencia ajustada por edad de la fractura de cadera aumentó un 7,3% anual entre 1989 y 1993. Estos hallazgos sugieren una tendencia a la estabilización de la incidencia de la fractura de cadera en las Islas Canarias, fundamentalmente a expensas de los varones. En las mujeres, por el contrario, la incidencia ha seguido aumentando.

Cantabria

En Cantabria se han publicado hasta la fecha dos trabajos relativos a la epidemiología de la fractura de cadera. En el primero, realizado por Olmos *et al.*¹², se analizó la incidencia de la fractura de cadera en los varones y en las mujeres mayores de 49 años durante el año 1988, estratificando los datos en función del lugar de residencia (ámbito rural o urbano) y de la época del año en la que tuvo lugar la fractura. La tasa de incidencia anual global fue de 198/10⁵ habitantes. En el caso de las mujeres, los valores fueron 277/10⁵ y, en los varones, 100 casos/10⁵ habitantes. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de fracturas de cadera en el medio rural y el medio urbano ni tampoco se evidenció ningún patrón estacional.

Posteriormente, Hernández *et al.*¹³ analizaron la incidencia de la fractura de cadera en ambos sexos durante el año 2002. Los datos obtenidos fueron comparados con los del año 1988, estableciendo por primera vez la tendencia secular de la fractura de cadera en Cantabria. En esta ocasión, los autores objetivaron un aumento en la incidencia de la fractura de cadera de alrededor de un 50%, especialmente entre las mujeres, respecto a los valores obtenidos 14 años antes. Sin embargo, al ajustar los valores crudos en función de la edad no se observaron cambios significativos. El incremento registrado se atribuyó a factores relacionados con el envejecimiento de la población. Un hallazgo interesante de este estudio fue un incremento mayor en el número de las fracturas cervicales (72,5%) que en las fracturas trocántéricas (41%). Al ser este tipo de fractura el considerado como el típico de la enfermedad osteoporótica lo lógico, dado el envejecimiento de la población aludido anteriormente, hubiera sido encontrar un aumento en el número de las fracturas trocántéricas y no en las cervicales. Los autores relacionaron este hecho con el posible efecto de los fármacos antiosteoporóticos y con el aumento en la talla y en la realización de ejercicio físico, factores que favorecerían el incremento de las fracturas cervicales. También se observó un patrón estacional de la incidencia de la fractura de cadera en los varones en el año 2002, no presente en 1988, que consistía en un aumento de la tasa de fracturas en el verano y el invierno en relación con la primavera y el otoño. En este caso la explicación aducida fue la mayor probabilidad de presentar una caída fuera del domicilio durante los meses de verano, debido a la permanencia durante más tiempo al aire libre y a la realización de actividades deportivas, sobre todo en el caso de los varones. Conocido es el hecho de que durante los meses de invierno, por las circunstancias climatológicas desfavorables aumenta la probabilidad de presentar caídas y por lo tanto, fracturas. Este trabajo destacaba, a partir de los resultados comentados, que la relación entre la tasa de incidencia de la fractura de cadera en nuestro país con respecto a la de los países del norte de Europa permanecía constante.

Estudios de ámbito nacional

Solamente cinco estudios publicados hasta la fecha han analizado la incidencia de la fractura de cadera a nivel del territorio nacional. En el primero de ellos, Serra *et al.*³, analizaron los datos del registro nacional del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Sanidad referentes a la fractura de cadera (identificada por los códigos 820.0 al 820.9 de la CIE-9), entre los años 1996 y 1999. En este período se registraron un total de 130.414 casos de fractura de cadera en España en sujetos mayores de 65 años. La incidencia cruda global fue de 517 casos/10⁵ habitantes/año (270 casos en los varones y 695 en las mujeres). Los resultados en las distintas Comunidades Autónomas mostraron amplias diferencias en las tasas de incidencia, siendo la más baja en Canarias y la más alta en Cataluña (221 y 658 fracturas de cadera por 10⁵ habitantes/año, respectivamente). La incidencia por grupos de edad aumentó exponencialmente, desde

los 107 casos/10⁵ habitantes/año, en el grupo de edad de 65 a 69 años, hasta alcanzar los 3.992 casos/10⁵ habitantes/año, en los individuos mayores de 94 años. La incidencia de la fractura de cadera en las mujeres fue prácticamente el doble que en los varones en todos los grupos de edad hasta los 94 años.

Herrera *et al.*¹⁴ llevaron a cabo un estudio multicéntrico, en 77 hospitales españoles, registrando las fracturas de cadera osteoporóticas en los pacientes mayores de 60 años. El trabajo constaba de una fase retrospectiva, que evaluaba las fracturas producidas durante el año 2002, y una fase prospectiva que evaluó las fracturas de cadera acontecidas en mayo de 2003. En la fase retrospectiva se registraron 13.195 fracturas de cadera, el 74% de ellas en mujeres. La incidencia media global fue de 6,94/10³ habitantes, un 4,17/10³ habitantes/año en el caso de los varones, y un 9,13/10³ habitante/año, en el de las mujeres. La extrapolación de estos datos permitió a los autores calcular una media de 61.173±3.878 fracturas de cadera osteoporóticas en los pacientes mayores de 60 años en España en el año 2002. En la fase prospectiva se registraron un total de 1.399 fracturas de cadera. La incidencia anual en los varones fue de 0,36/10³ y de 0,80/10³ en las mujeres. Con estos datos, los autores calcularon una prevalencia de 7,20 fracturas de cadera osteoporóticas por cada 10³ habitantes/año en 2003 en los sujetos de más de 60 años en España.

Álvarez-Nebreda *et al.*¹⁵ realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes mayores de 65 años atendidos por fractura de cadera en las 19 Comunidades Autónomas españolas durante los años 2000 a 2002, a partir de los datos del Registro Nacional del CMBD del Ministerio de Sanidad. Se registraron 107.718 casos, de los cuales, el 74% eran mujeres. La incidencia anual ajustada de la fractura de cadera fue de 503 casos/10⁵ habitantes/año, 262 en los varones y 678 en las mujeres. Los autores encontraron diferencias entre las diferentes Comunidades, mostrando las Islas Canarias la menor incidencia de fractura de cadera y la Ciudad Autónoma de Melilla la más alta (312 y 679/10⁵ habitantes, respectivamente). Las tasas de incidencia anual aumentaron exponencialmente con la edad (97 casos por 10⁵ habitantes/año entre los pacientes de 65 a 69 años y 1898 por 10⁵ habitantes/año en los mayores de 85 años). La tasa de incidencia en las mujeres fue el doble que la de los varones en todos los grupos de edad hasta los 85 años.

Azagra *et al.*¹⁶ analizaron las tasas de incidencia de la fractura de cadera en España en los sujetos mayores de 65 años durante dos periodos de tiempo: 1997-2000 y 2007-2010. Como fuente de datos utilizaron el CMBD del Ministerio de Sanidad y los códigos analizados fueron del 820.0 al 820.9 de la CIE-9. Se contabilizaron un total de 119.857 fracturas de cadera en los varones y 415.421 en mujeres. Las tasas de incidencia por sexo fueron 259,24/10⁵ habitantes/año en los varones y 664,79/10⁵ habitantes/año en las mujeres en 1997, y 325,30/10⁵ habitantes/año y 766,37/10⁵ habitantes/año en 2010, respectivamente.

En este trabajo se objetivó una tendencia decreciente en la tasa de incidencia de la fractura de cadera en las mujeres de 65 a 80 años acompañada de un aumento significativo a partir de los 85 años en

ambos sexos. Los autores señalaban que los cambios en la estructura de población en España serían los responsables del incremento en las tasas de fractura de cadera en la población de 85 años o más y, por otro lado, la generalización de la prescripción de fármacos antirresortivos, especialmente los bisfosfonatos, en las mujeres y los varones menores de 70 años podrían ser los responsables del descenso de la tasa cruda de fractura de cadera encontrada en la población más joven de la muestra analizada.

Finalmente, Etxebarria-Foronda *et al.*¹⁷, a partir de los datos recogidos en el mismo CMBD nacional, analizaron la tendencia de la incidencia de fractura de cadera, por grupos de edad, en la población femenina de las diferentes Comunidades Autónomas españolas, entre los años 2000 y 2012. En el año 2000, la tasa de incidencia de fractura de cadera en las mujeres, fue de 131,26/10⁵ habitantes/año, cifra que ascendió en el año 2012 a 153,24/10⁵ habitantes/año. En este trabajo se objetivó un continuo aumento, en números absolutos, de la tasa de fractura de cadera. Sin embargo, tras ajustar dichas tasas por la edad, se objetivó una tendencia decreciente en ciertos sectores de la población. De acuerdo con esto, los autores evidenciaron la presencia de cambios estadísticamente significativos en la tendencia de las tasas de incidencia en todos los grupos de edad, en las mujeres mayores de 65 años. En el grupo de mujeres de entre 65 y 74 años, la reducción anual fue del 2,2% y fue algo menor en el grupo de 75 a 84 años. La tasa de incidencia en las mujeres mayores de 85 años aumentó un 0,58% anual. Los autores sugirieron que, dada la ausencia de grandes cambios en la estructura de la población, los fármacos para la osteoporosis podrían ser el principal factor implicado en los cambios observados.

Discusión

Como hemos visto, la mayoría de los estudios realizados en nuestro país son estudios transversales, es decir cuantifican la tasa de incidencia de la fractura de cadera en una determinada ciudad o provincia en un período determinado de tiempo. A menudo, la población analizada varía entre unos estudios y otros, así como la duración del período temporal estudiado. Además, el diseño de los trabajos, los métodos de análisis utilizados, los resultados y las conclusiones a las que llegan no son del todo homogéneos.

Los estudios publicados a partir de la segunda mitad de los años 90, y sobre todo los realizados durante la primera década del siglo XXI, han comenzado a profundizar en el análisis de la incidencia de este tipo de fractura, llevando a cabo comparaciones entre las tasas encontradas en las diferentes áreas geográficas examinadas, y considerando en la interpretación de los resultados obtenidos, la posible influencia de factores como la climatología, el hábitat y el efecto de las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

Esta situación debe hacernos reflexionar sobre el hecho de hasta qué punto los organismos internacionales encargados de la planificación de estrategias encaminadas a la prevención y tratamiento de la osteoporosis, y de la fractura de cadera, se basan en datos que refle-

jan de forma correcta la evolución de la incidencia de la fractura de cadera en nuestro país. En 2011, Cooper *et al.*¹⁸, publicaron un extenso informe realizado a partir del análisis de 40 estudios relativos a la incidencia de la fractura de cadera en 40 países pertenecientes a 4 de los 5 continentes (no se incluía ningún trabajo relativo al continente africano). En este informe se abordaba la cuestión de la evolución de la incidencia de la fractura de cadera desde el punto de vista del análisis de las tendencias seculares, identificadas mediante la utilización de los modelos de edad-período-cohorte, en las tasas específicas por edad de la fractura de cadera en las últimas décadas del siglo XX. En dicho informe, España estaba representada únicamente por el estudio publicado por Hernandez *et al.* en 2006, ya comentado.

Un año más tarde, se publicó otro informe realizado por Kanis *et al.* para el Grupo de trabajo de Epidemiología y Calidad de Vida de la International Osteoporosis Foundation (IOF)¹⁹ a partir del análisis de 72 estudios procedentes de 63 países. A diferencia del anterior, no hacía referencia a la existencia de tendencias seculares en las poblaciones estudiadas, pero señalaba la existencia de diferencias geográficas en la incidencia de fractura de cadera, de aproximadamente 10 veces, según el área considerada, encontrando, además, un gradiente decreciente en sentido norte-sur y urbano-rural. Las razones exactas de estas variaciones no quedaban bien definidas, pero se relacionaron con factores genéticos, ambientales y demográficos. En dicho informe, España estaba representada con datos de cuatro estudios, alguno de los cuales recogían datos relativos a más de tres décadas^{4,9,20,21}. No obstante, la calidad metodológica fue calificada como “buena” o “apropiada”.

En este escenario, no es descabellado apuntar que la mayoría de los datos que se han utilizado como referencia de la situación de la evolución de la incidencia de la fractura de cadera en nuestro país, no tienen por qué ser del todo fieles ni reflejar la situación actual de la misma en España. Junto a la incertidumbre que traduce este hecho, debemos tener en cuenta las proyecciones realizadas sobre el envejecimiento en España. El Instituto Nacional de Estadística (INE) señala que en nuestro país, el número de personas mayores de 65 años se ha duplicado en los últimos 30 años. Este proceso se ha visto acentuado por la baja tasa de natalidad que se viene registrando desde hace algunas décadas. Los datos actuales muestran que la población española mayor de 65 años representa alrededor del 17% de la población total, con más de 7 millones de personas, de las que, aproximadamente, un 25% son octogenarias. El mismo organismo establece que, en el año 2050, las personas mayores de 65 años constituirán más del 30% de la población, es decir, casi 13 millones de individuos, de los que los octogenarios llegarán a ser más de 4 millones. De igual manera, las estimaciones llevadas a cabo por la Organización de las Naciones Unidas²² sitúan a España como el país más envejecido del mundo en el año 2050, año en el que el 40% de nuestra población tendrá más de 60 años.

Frente a este poco alentador panorama destaca el escaso control que muchas veces existe de estos

pacientes una vez acaecida la fractura de cadera. En este sentido, sería deseable llevar a cabo un tratamiento multidisciplinar de estos pacientes en unidades específicas de fractura de cadera, hecho que redundaría en un mejor control durante la fase aguda, especialmente en el caso de las complicaciones surgidas durante el período postoperatorio y en la agudización de enfermedades previas. Esta situación cobra especial importancia en el caso de los pacientes de mayor edad, habitualmente polimedicados y con una elevada frecuencia de comorbilidades, lo que los convierte en un colectivo de especial complejidad. Además, es de notar que, a pesar de las mejoras en las técnicas anestésicas y en el control de las infecciones tras la cirugía, la tasa de mortalidad de este tipo de fractura apenas se ha modificado en las últimas décadas^{24,25}. Por otro lado, el empleo de fármacos antiosteoporóticos tras la fractura de cadera sigue siendo bajo e incluso está disminuyendo²³.

En la última década, los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis y el desarrollo de fármacos antirresortivos y osteoformadores hace imprescindible que estos pacientes sean valorados y seguidos por equipos de especialistas con formación específica en este campo, lo que se ha señalado como coste-efectivo en trabajos recientes²⁶.

En conclusión, es deseable la realización de nuevos trabajos que actualicen los datos relativos a la incidencia de la fractura de cadera en nuestro país, en especial su tendencia secular, y unificar criterios, tanto en el diseño como en los métodos de análisis de los resultados obtenidos. Esta actualización puede ser de especial interés a la hora de definir los umbrales de intervención basados en el riesgo absoluto de fractura, implementados a nivel nacional e internacional. Se debe proporcionar formación específica a los profesionales sanitarios implicados en la atención a la salud tras la fractura de cadera, prevenir la aparición de nuevas fracturas y tratar de forma activa las enfermedades crónicas asociadas a la edad que empeoren el pronóstico y la calidad de vida tras la fractura. El desarrollo de unidades multidisciplinarias de fractura puede ser una opción valiosa para mejorar el cuidado de estos pacientes y la gestión socio-sanitaria de la fractura osteoporótica.

Bibliografía

- Abellán García A, Vilches Fuentes J, Pujol Rodríguez R (2014). "Un perfil de las personas mayores en España, 2014. Indicadores estadísticos básicos". Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 6. Fecha de publicación: 14/02/2014. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enredindicadoresbasicos14.pdf>.
- Norton R, Butler G, Robinson E, Lee-Joe T, Campbell AJ. Declines in physical functioning attributable to hip fracture among older people: a follow-up study of case-control participants. *Disabil Rehabil* 2000;22:345-51.
- Serra JA, Garrido G, Vidan M, Maranon E, Branas F, Ortiz J. Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain. *An Med Interna* 2002;19:389-95.
- Diez A, Puig J, Martínez MT, Diez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989;44:382-6.
- Cucurull J, Puig J, Nogués X, Martínez MT, Galofré N, Tuyet J, et al. Fractura femoral osteoporótica en Barcelona. Cambios de incidencia. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1992;1(supl A):36-7.
- Altadill Arregui A, Gómez Alonso C, Virgós Soriano MJ, Díaz López B, Cannata Andía JB. Epidemiología de la fractura de cadera en Asturias. *Med Clin (Barc)* 1995;105:281-6.
- Ferrandez L, Hernandez J, Gonzalez-Orus A, Devesa F, Ceinos M. Hip fracture in the elderly in Spain. Incidence 1977-88 in the province of Salamanca. *Acta Orthop Scand* 1992;63:386-8.
- Blanco JF, Díaz-Alvarez A, De Pedro JA, Borrego D, del Pino J, Cortés J. Incidence of hip fractures in Salamanca, Spain. Period: 1994-2002. *Arch Osteoporos* 2006;1:7-12.
- Sosa M, Segarra MC, Hernandez D, Gonzalez A, Liminana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993;22:285-8.
- Vega Rodríguez N, Limiñana Cañal JM, Arbelo Rodríguez A, Medina Henríquez JA, Cabrera Domínguez D, Blázquez Gómez C, et al. Epidemiología de la fractura de cadera en Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2013;5:30-5.
- Sosa M, Saavedra P, de Tejada MJ, Navarro M, Cabrera D, Melton LJ, III. Trends in the incidence of hip fracture in Gran Canaria, Canary Islands, Spain: 2007-2011 versus 1989-1993. *Osteoporos Int* 2015;26:1361-6.
- Olmos JM, Martínez J, García J, Matorras P, Moreno JJ, Gonzalez-Macias J. Incidence of hip fractures in Cantabria. *Med Clin (Barc)* 1992;99:729-31.
- Hernandez JL, Olmos JM, Alonso MA, Gonzalez-Fernandez CR, Martínez J, Pajaron M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006;17:464-70.
- Herrera A, Martínez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006;30:11-4.
- Alvarez-Nebreda ML, Jimenez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42:278-85.
- Azagra R, Lopez-Exposito F, Martín-Sánchez JC, Aguye A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int* 2014;25:1267-74.
- Etxebarria-Feronda I, Arrospe A, Soto-Gordoa M, Caeiro JR, Abecia LC, Mar J. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000-2012). *Osteoporos Int* 2015;26:1491-7.
- Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011;22:1277-88.
- Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C; IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23:2239-56.
- Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporos Int* 1994;4:253-63.
- Izquierdo Sánchez M, Ochoa Sangrador C, Sánchez Blanco I, Hidalgo Prieto MC, Lozano del Valle F, Martín González T. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in the province of Zamora (1993). *Rev Esp Salud Pública* 1997;71:357-67.
- Population Ageing and Development 2009: www.unpopulation.org.
- Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res* 2014;29:1929-37.
- Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:721-32.
- Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573-9.
- Solomon DH, Patrick AR, Schousboe J, Losina E. The potential economic benefits of improved postfracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health-care system. *Bone Miner Res* 2014;29:1667-74.

Fernández-García M¹, Martínez J², Olmos JM¹, González-Macías J¹, Hernández JL¹

¹ Unidad de Metabolismo Óseo - Departamento de Medicina Interna

² Servicio de Análisis Clínicos

Hospital Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria-IDIVAL - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) - Santander (España)

Tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera en el mundo

Correspondencia: Magdalena Fernández García - Hospital Marqués de Valdecilla - Unidad de Metabolismo Óseo - Departamento de Medicina Interna - Avda. Valdecilla, s/n - Universidad de Cantabria - 39008 Santander (España)
Correo electrónico: magdafergar@gmail.com

Resumen

La evolución de la tasa de incidencia de la fractura de cadera no ha sido uniforme a lo largo de las últimas décadas. Por ejemplo, en la mayoría de los países desarrollados, se observa una tendencia al aumento de la incidencia en la segunda mitad del siglo XX que alcanza hasta la última década, en la que parece haberse iniciado una estabilización o incluso un descenso en la tasa de incidencia. Sin embargo, en algunas zonas de Asia y África la tendencia continúa siendo creciente. Desde el punto de vista epidemiológico, resulta de gran interés identificar si los cambios temporales de las tasas observados se asocian a un envejecimiento de la población o son resultado de otras circunstancias que concurren en una determinada población a lo largo del tiempo. En este sentido, a la hora de analizar la evolución de la incidencia de la fractura de cadera, es primordial tener en cuenta los efectos derivados de la implementación de las estrategias llevadas a cabo para prevenir y tratar de forma precoz la enfermedad osteoporótica y las caídas.

En la mayoría de las enfermedades crónicas con un componente etiológico medioambiental, identificado o no, se produce un intervalo de varias décadas entre la exposición inicial al principal agente causal y la aparición clínica de la enfermedad. El estudio sistemático de la tendencia secular de una enfermedad pone de manifiesto diferentes fenómenos que ayudan a comprender su etiopatogenia. A la vez, constituye una actividad de vigilancia epidemiológica que permite alertar sobre su relevancia futura.

En este trabajo realizamos una revisión de los principales estudios publicados en diversas partes del mundo, excluyendo España, que profundizan, en mayor o menor medida, en el análisis de la tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera con el fin de acercar este concepto al lector y ofrecer una visión de conjunto sobre la evolución de la incidencia de la fractura de cadera y sus posibles causas.

Palabras clave: *epidemiología, fractura de cadera, incidencia, tendencia secular, osteoporosis.*

Secular trend in the incidence of hip fractures in the world

Summary

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease and the main effector of the development of fractures in people over 50 years. When analyzing the evolution of the incidence of hip fracture it is important to consider the effects of the implementation of the strategies undertaken to prevent and treat early forms of disease and falls.

In most chronic diseases with an environmental etiological component, identified or not, an interval of several decades occurs between initial exposure to the main causative agent and the clinical onset of the disease. The systematic study of the secular trend of a disease shows different phenomena that help to understand its pathogenesis. At the same time, it constitutes an activity of surveillance that allows warn about its future relevance.

The evolution of the incidence rate of hip fractures has not been uniform over time in different countries. It is a matter of great interest to identify whether the observed temporal changes in rates are associated with an aging population or the result of a large number of circumstances of the same population over time.

In this paper we review the main studies published around the world that explore, in greater or lesser extent, in the analysis of the secular trend in the incidence of hip fracture in order to bring this concept to the reader and offer an overview on the evolution of the incidence of hip fracture and the causes of this evolution.

Key words: *epidemiology, hip fracture incidence, secular trend, osteoporosis.*

Introducción

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y la principal causa de fractura en los individuos de más de 50 años¹. Las políticas de promoción de la salud llevadas a cabo por las instituciones públicas de la mayoría de los países occidentales en los últimos 50 años han propiciado que la atención sanitaria, el acceso a los medicamentos y a los programas de rehabilitación, alcancen y sean accesibles a la mayoría de la población de los países industrializados. Este hecho, que ha ocasionado una mejora en la salud de los individuos y ha condicionado un aumento de la esperanza de vida, es también responsable de un cambio en las causas específicas de mortalidad, de un aumento global de la morbilidad y de una modificación en la expresión de las diferentes enfermedades entre las que se incluye la osteoporosis.

A la hora de analizar la evolución de la incidencia de la fractura de cadera es primordial tener en cuenta los efectos derivados de la implementación de las estrategias llevadas a cabo para prevenir y tratar de forma precoz la enfermedad osteoporótica y las caídas. Son numerosos los informes que recogen variaciones, no sólo geográficas, en la incidencia de la fractura de cadera. La mayoría de estos trabajos coinciden en señalar un aumento crudo del número de fracturas de cadera en ambos sexos en los pacientes mayores de 50 años durante la segunda mitad del siglo pasado. Sin embargo, y considerando que, como resultado de la "transición demográfica" descrita por Omran², es mayor el número de individuos que alcanza edades avanzadas, y que por lo tanto está en riesgo de sufrir una fractura de cadera, para abordar el análisis de su incidencia, es necesario utilizar las tasas específicas ajustadas por grupos de edad. De esta forma podríamos conocer la evolución real de la incidencia de este tipo de fractura y cuáles son

los factores responsables de dicha evolución más allá del mero envejecimiento de la población.

Tendencia secular de la fractura de cadera

Con el término de "tendencia secular" se describe el cambio sistemático en las tasas específicas por edad en función del tiempo. Es el resultado de un intrincado conjunto de factores sociales, epidemiológicos y demográficos presentes en una población a lo largo del tiempo. En la mayoría de las enfermedades crónicas con un componente etiológico medioambiental, identificado o no, se produce un intervalo de varias décadas entre la exposición inicial al principal agente causal y la aparición clínica de la enfermedad. De esta manera, los cambios en las tendencias seculares observados se corresponden con variaciones en las exposiciones producidas años atrás, cuando los individuos que están siendo objeto del estudio eran jóvenes. Por este motivo, el análisis de los datos, prestando especial atención a las tasas específicas de incidencia por edad, resulta muy útil en la interpretación de las tendencias seculares y ayuda a explicar los fenómenos observados en un período concreto. Los modelos de edad-período-cohorta suelen utilizarse en los estudios de epidemiología descriptiva para analizar la tendencia de la incidencia y de la mortalidad de las diferentes enfermedades, pero, en general, pueden aplicarse a cualquier situación en la que se pretenda valorar el efecto temporal en la aparición de un evento.

De esta manera, el estudio sistemático de la tendencia secular de una enfermedad pone de manifiesto diferentes fenómenos que ayudan a comprender su etiopatogenia. A la vez, constituye una actividad de vigilancia epidemiológica que permite alertar sobre su relevancia futura. Las tendencias seculares pueden proporcionar información sobre los efectos de los programas de detección precoz, de las estrategias de prevención o del

efecto de las nuevas terapias farmacológicas. Su correcta interpretación también aporta elementos de decisión respecto a la distribución de recursos, hecho que adquiere una especial relevancia en el momento histórico actual.

Al evaluar el cambio de la frecuencia de una enfermedad en un período de tiempo y en una misma población, se pueden observar ciertos factores que dependen básicamente de tres efectos del tiempo: el efecto de la edad, el efecto del período y el efecto de la fecha de nacimiento³.

1) Efecto de la edad

Hace referencia al proceso de envejecimiento. Se observa cuando hay un cambio con la edad de la frecuencia de una determinada enfermedad. Muchas enfermedades presentan una tendencia al aumento de su prevalencia con la edad, hecho que refleja que el envejecimiento, entendido como la combinación de cambios biológicos, sociales y psicológicos, influye en la susceptibilidad de presentar un determinado proceso morboso.

2) Efecto de período

Consiste en un cambio que afecta de manera uniforme a todos los grupos de edad y a todas las cohortes de población. Las medidas diagnósticas que determinan la identificación de una determinada enfermedad en un determinado período de tiempo y que son aplicables a todos los grupos de edad, como es el caso de las mejoras diagnósticas y terapéuticas, como la densitometría ósea y la generalización de los fármacos antiosteoporóticos en el caso de la osteoporosis, e incluso los cambios en los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), se manifiestan como alteraciones en las tendencias asociadas al momento de presentación del evento.

3) Efecto de la fecha de nacimiento (efecto de cohorte)

Las personas nacidas en un cierto momento, llevarán consigo a lo largo de toda su vida una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad en algún momento. Este efecto se aprecia en el caso de sujetos expuestos a catástrofes naturales, a la guerra, a la radiación o a fármacos tóxicos (el ejemplo de la talidomida). Sin embargo, también puede reflejar el efecto que ha tenido sobre los individuos el tipo de alimentación durante su infancia e incluso las enfermedades que han presentado durante los primeros años de vida. De este efecto de cohorte se derivaría un cambio inesperado en la distribución de los casos en función del grupo de edad.

Relevancia epidemiológica

En los países en vías de desarrollo se espera que la población global y la esperanza de vida se dupliquen durante los próximos 25 años. Con respecto a los países occidentales, aunque no se espera que la población aumente notablemente en los próximos años, las previsiones indican que el porcentaje de la población anciana en Europa aumentará en un 33% en las próximas tres décadas. Se ha estimado que en el año 2050 el número de fracturas de cadera será de 6,26 millones, de las cuales, aproximadamente el 50%, tendrá lugar

en el continente asiático⁴. La relevancia clínica y asistencial de la fractura de cadera supone, por lo tanto, uno de los mayores retos a los que se van a tener que enfrentar las autoridades sanitarias en las próximas cuatro décadas.

Por todo lo expuesto, constituye una cuestión de gran interés identificar si los cambios temporales de las tasas observados se asocian a un efecto de la edad, a un efecto de período o a un efecto de cohorte de nacimiento, objetivo que no siempre es posible, dada la relación lineal exacta que existe entre estos factores.

La tabla 1 resume las principales características epidemiológicas y los resultados de los estudios publicados en todo el mundo que profundizan, en mayor o menor medida, en el análisis de la tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera.

Incidencia de la fractura de cadera en Norteamérica

En Estados Unidos (EE.UU.) y Canadá son múltiples los estudios publicados que proponen la posibilidad de un efecto de la edad, de período o un efecto de cohorte de nacimiento⁵ en la evolución de la incidencia de la fractura de cadera.

EE.UU.

Melton *et al.*^{6,7} encontraron un aumento de 5 veces en la incidencia de la fractura de cadera en el período comprendido entre los años 1928 y 1942 y en el de 1973 a 1982, que pasó a ser de 135,8 a 675,8 por 10⁵ habitantes. Este cambio fue debido, casi en su totalidad, al aumento en la incidencia de la fractura de cadera en las mujeres hasta 1950, y en los varones hasta 1980, observado en todos los grupos de edad. La disminución de las tasas de incidencia a partir de entonces condujo a una caída del 9% en la tasa de fractura de cadera en el período comprendido entre 1973 y 1982 y el comprendido entre 1983 y 1992, pasando a ser del 612,7 por 10⁵ habitantes. Igualmente, observaron un aumento de 13,7 años en la edad a la que aparecía la primera fractura de cadera, hecho que explicaban por el envejecimiento de la población.

Bacon⁸ observó un aumento lineal de la incidencia de la fractura de cadera en los varones ≥ 80 años. Sin embargo, las tasas no cambiaron significativamente en las mujeres ni en el grupo de los varones jóvenes.

Brauer *et al.*⁹ obtuvieron información sobre el consumo de medicamentos a través de una encuesta realizada entre los años 1992 y 2005 y, con estos datos, extrapolaron la tendencia de uso de bisfosfonatos, estrógenos y fármacos moduladores del receptor estrogénico. Durante el período de estudio, la media anual de fracturas de cadera en las mujeres fue de 957,3 por 10⁵ habitantes y de 414,4 por 10⁵ habitantes en los varones. La incidencia ajustada por edad aumentó entre 1986 y 1995, y luego disminuyó de manera constante entre 1995 y 2005. Tanto en los varones como en las mujeres el incremento en la incidencia de la fractura de cadera entre 1986 y 1995 fue más pronunciado en los sujetos mayores de 75 años.

Tabla 1. Estudios relativos a la tasa de incidencia de la fractura de cadera en el mundo

País	Autor (cita)	Período	Población de estudio	Código CIE	Tasa de incidencia (10 ⁵ /año)		% anual de cambio
EE.UU.							
	Melton <i>et al.</i> ⁶	1928-1982	≥65 años	CIE 9:820-9	Δ +540		+2
	Melton <i>et al.</i> ⁷	1983-1992	≥65 años	CIE 9:820-9	Δ -63		-0,8
	Bacon ⁸	1965-1993	≥50 años	ND	ND		Sin cambio
	Brauer <i>et al.</i> ⁹	1985-1995	≥65 años	CIE 9:820-9	Δ M +87	Δ V +64	+0,9
		1995-2005			Δ M -256	Δ V -64	
	Framingham ¹⁰	1948-1996	≥50 años	NE	ND		+1
Canadá							
	Leslie <i>et al.</i> ¹²	1985-2005	Sin restricción por edad	CIE 9:820-9 CIE 10-CA:S72.0-.2	Δ M -39		-1,6
					Δ V -17		
Suecia							
	Zain <i>et al.</i> ¹⁴	1965-1980	≥55 años	CIE 9:820-9	Δ +220		+2,2
	Sernbo <i>et al.</i> ¹⁵	1950-1985	≥55 años	NE	Δ M +530		ND
					Δ V +240		
	Rogmark <i>et al.</i> ⁵⁴	1992-1995	≥50 años	NE	M 850		-0,5
					V 360		
	Rosengren <i>et al.</i> ¹⁶	1987-2002	≥50 años	CIE 9:820-9 CIE 10-CA:S72.0-.2 CIE 9 841,82x or - CIE 10 NFB, NFJ	Δ M -90	1987-1996 -0,11	
						1996-2002 -1,37	
					Sin cambio	1987-1996 +0,35	
						1996-2002 -0,66	
Noruega							
	Omsland <i>et al.</i> ¹⁷	1999-2008	≥50 años	CIE 9:820-9 CIE 10-CA:S72.0-2	Δ M -110		ND
					Δ V -30		
Finlandia							
	Kannus <i>et al.</i> ¹⁸	1970-1997	≥50 años	CIE 8:820.X CIE 9:820-9 CIE 10:S72.0-2	Δ M +175		+2,2
					Δ V +121		
	Kannus <i>et al.</i> ¹⁹	1997-2004	≥50 años	CIE 8:820X CIE 9:820-9 CIE 10:S72.0-2	Δ M -82		-2,4
					Δ V -15		

Tabla 1. Estudios relativos a la tasa de incidencia de la fractura de cadera en el mundo (cont.)

País	Autor (cita)	Período	Población de estudio	Código CIE	Tasa de incidencia (10 ⁵ /año)	% anual de cambio
Dinamarca						
	Giversen ⁵⁵	1987-1997	≥50 años	CIE 8:82000-3 CIE 10:S72.0-2	Δ M +18	+4,1
					Δ V +8	
	Abrahamsen <i>et al.</i> ²⁰	1997-2006	≥60 años	CIE 10:S72.0-2	M -22%	+1
					V -20%	
Reino Unido						
	Spector <i>et al.</i> ²¹	1968-1995	Sin restricción por edad	CIE 9:820	1968-1978 M +61%	+2
					1968-1979 V +73%	
	Evans <i>et al.</i> ²²	1968-1986	≥65 años	CIE N820, N821	Δ M +120	+6 (hasta 1978)
					Δ V +20	
	Wu <i>et al.</i> ²³	1988-2008	≥45 años	CIE 10:S72.0-2	Sin cambios	ND
Países Bajos						
	Boereboom <i>et al.</i> ²⁴	1986-1993	≥65 años	ND	Δ M +120	+1,3
					Δ V +110	
	Goettsch <i>et al.</i> ²⁵	1993-2002	ND	CIE 9:820-9	Δ -10	-0,5
Austria						
	Mann <i>et al.</i> ²⁶	1994-2006	≥50 años	CIE 9:820-9	Δ M +121	+0,8
				CIE 10:S72.0-2	Δ V +86,5	
Alemania						
	Icks <i>et al.</i> ²⁷	1995-2004	Sin restricción por edad	CIE 9:820-9 CIE 10:S72.0-2	Δ +20	+0,5
Italia						
	Agnusdei <i>et al.</i> ²⁸	1980-1991	≥50 años	ND	Sin cambios	ND
					Δ V +3,62	
	Rossini <i>et al.</i> ²⁹	1999-2002	≥45 años	CIE 9:820.9;821.1	+9%	ND
	Piscitelli <i>et al.</i> ³¹	2003-2005	≥45 años	CIE 9:820.9;821.1	Δ M +38	ND
					Δ V +30	
	Piscitelli <i>et al.</i> ³²	2000-2009	≥65 años	CIE 9:820.9;821.1	+29,8%	ND

Tabla 1. Estudios relativos a la tasa de incidencia de la fractura de cadera en el mundo (cont.)

País	Autor (cita)	Período	Población de estudio	Código CIE	Tasa de incidencia (10 ⁵ /año)	% anual de cambio
China						
	Chalmers <i>et al.</i> ³⁹	1965-1967	Sin restricción por edad	ND	M 262 V 176	ND
	Lau <i>et al.</i> ⁴²	1966-1995	≥50 años	ND	M x 2.5 V x 1.7	+7,5
	Koh <i>et al.</i> ⁴³	1991-1998	≥50 años	CIE 9: 820.0;820.2;820.8	M 402 V 152	M +1,2 V +0,7
India						
	Dhanwal <i>et al.</i> ⁴⁵	2009	≥50 años	CIE 10:S72.0-2	M 159	ND
Japón						
	Orimo <i>et al.</i> ⁴⁴	1987-2007	≥39 años	NE	Δ M 89 Δ V 21	ND
Australia						
	Crisp <i>et al.</i> ³⁷	1997-2007	≥50 años	CIE 9:820-9 CIE-10 S720-2, CIE-10-AM W00, W01, W03-W08, W18, W19, W22, W50, W51, W548	Δ M -75 Δ V -26	ND
Nueva Zelanda						
	Rockwood <i>et al.</i> ³⁵	1950-1987	≥65 años	ND	ND	+2
	Fielden <i>et al.</i> ³⁴	1988-1999	≥65 años	CIE 9:820	ND	-1,2
	Stephenson <i>et al.</i> ³⁵		≥65 años	821, 827, 828, 804, 820	NE	NE
Camerún						
	Zebaze <i>et al.</i> ⁴⁷	1996-1998	≥65 años	NE	M 24,4 V 20,7	ND
Marruecos						
	El-Maghraoui <i>et al.</i> ⁴⁶	2006-2009	Sin restricción por edad	NE	M 86 V 73	-0,4 +3,1

CIE: clasificación internacional de enfermedades; M: mujeres; V: varones; ND: no disponible; NE: no especificado.

El estudio Framingham, estudio de cohorte de base poblacional realizado entre 1948 y 1996, confirmó una tasa de incidencia progresivamente creciente de fractura de cadera durante la segunda mitad del siglo pasado¹⁰. Este estudio sugiere la presencia de un efecto de cohorte de nacimiento en el riesgo de fractura de cadera, con tasas un 20% y un 40% mayor entre las mujeres nacidas entre 1901 y 1910 y entre 1911 y 1921, respectivamente, en comparación con las nacidas en la década anterior. Samelson *et al.*¹¹, partiendo de la premisa de que la resistencia ósea en la vejez es una función de la acumulación de masa ósea en las primeras dos décadas de vida, así como de la pérdida ósea a partir de la edad media de la vida, determinaron las tasas de fractura de cadera específicas por edad del Estudio Framingham, y estudiaron la relación entre la cohorte de nacimiento y el riesgo de fractura de cadera. Para cada cohorte de nacimiento encontraron una relación exponencial entre la edad y el riesgo de fractura de cadera, tanto entre las mujeres como entre los varones. En comparación con las mujeres nacidas en 1900, la incidencia fue de 1,2 veces y 1,4 veces mayor entre las mujeres nacidas entre 1901 y 1910 y entre 1911 y 1921, respectivamente. En los varones, comparando con la cohorte de nacimiento más antigua (1887-1900), el riesgo de fractura fue un 50% mayor en los varones nacidos entre 1901 y 1910 y dos veces mayor para los nacidos en el último período de estudio (1911-1921).

Leslie *et al.*¹² identificaron 570.872 pacientes hospitalizados con el diagnóstico principal de fractura de cadera entre los años 1985 y 2005. Durante los 21 años analizados, las tasas de fractura de cadera disminuyeron en ambos sexos y en todos los grupos de edad, con un descenso en las mujeres de 118,6 a 80,9 fracturas por cada 10⁵ personas-año y en los varones de 68,2 a 51,1 fracturas por cada 10⁵ personas-año. El descenso absoluto más acusado tuvo lugar en el grupo de sujetos de más de 85 años, tanto en las mujeres como en los varones. El análisis de regresión identificó un cambio en la pendiente alrededor del año 1996.

Jean *et al.*¹³ analizaron si el patrón observado por el grupo de Leslie se podía explicar por un efecto de período, un efecto de cohorte de nacimiento, o por ambos. Apreciaron efectos de período significativos, tanto en los varones como en las mujeres. En comparación con las tasas de incidencia de fractura de cadera entre los años 1985 y 1989, las tasas observadas entre los años 2000 y 2004 se redujeron en un 21% y en un 32% en los varones y en las mujeres, respectivamente. También se observaron efectos de cohorte de nacimiento en ambos sexos. Así, las cohortes nacidas antes de 1950 tenían un mayor riesgo de fractura de cadera, mientras que las nacidas después de 1954 tenían un riesgo menor.

Incidencia de la fractura de cadera en Europa

Escandinavia

Los países que conforman la península escandinava (Finlandia, Suecia, Noruega y Dinamarca) presentan la tasa de incidencia de fractura de cadera

más alta del mundo. Existe gran cantidad de trabajos que han analizado la tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera en los diferentes países de esta región del norte de Europa. De forma global, la incidencia de la fractura de cadera en los países escandinavos, aumentó entre 1950 y 1990. Durante las dos últimas décadas parece haberse iniciado un descenso, que ha sido más evidente entre las mujeres que entre los varones.

Suecia

En Suecia, Zain *et al.*¹⁴ analizaron las tasas de incidencia de la fractura de cadera durante los años 1965, 1970, 1975 y 1980. En cada quinquenio, el número crudo de fracturas de cadera aumentó entre un 21% y un 25%. La incidencia de la fractura de cadera en la población aumentó de 430 por 10⁵ habitantes en 1965 a 650 por 10⁵ habitantes en 1980. La incidencia específica por edad aumentó, sobre todo en los individuos mayores de 85 años. Un estudio posterior realizado por Sernbo *et al.*¹⁵ en Malmö mostró igualmente un aumento en la incidencia de la fractura de cadera entre 1950 y 1985, tanto entre los varones como entre las mujeres.

Recientemente, Rosengren *et al.*¹⁶ analizaron la posible existencia de un efecto de período-cohorte. La tasa de incidencia ajustada por la edad se redujo en las mujeres, de 680 en 1987 a 590 por 10⁵ personas-año en 2002. Sin embargo, en los hombres las cifras se mantuvieron estables. El análisis de regresión identificó un cambio en la tendencia hacia 1996. La existencia de un efecto de período y un efecto de cohorte fue más marcada entre las mujeres que entre los varones, observándose una reducción importante en la incidencia de fractura de cadera en las posteriores cohortes de nacimiento.

Noruega

El estudio NOREPOS¹⁷ analizó la incidencia anual de la fractura de cadera en Noruega así como su tendencia secular entre los años 1999 y 2008. La tasa de fractura de cadera ajustada por 10⁵ personas-año en las mujeres fue de 910 en 1999 y de 800 en el año 2008. En los varones, las tasas fueron 410 y 380, respectivamente. Estas cifras se correspondían con un descenso de la incidencia de la fractura de cadera ajustada por edad del 13,4% en las mujeres y del 4,8 en los varones. Entre las mujeres se observó una disminución estadísticamente significativa en todos los grupos de edad a partir de los 70 años. En los grupos de varones de 75 a 84 años, también se produjo un descenso de la incidencia de fractura, mientras que en los demás grupos etarios las tasas de incidencia se mantuvieron estables. A pesar de esta disminución de la incidencia ajustada por la edad, el número absoluto de fracturas de cadera en las mujeres se mantuvo estable y aumentó en los varones. La explicación más probable de este hecho fue que el número de mujeres y de varones mayores de 50 años aumentó un 11% y un 17%, respectivamente, durante el período de 10 años analizado.

Finlandia y Dinamarca

En Finlandia, Kannus *et al.* observaron que las tasas de fractura de cadera ajustadas por la edad en los sujetos mayores de 50 años se redujeron un 20% en las mujeres y un 6% en los varones entre los años 1997 y 2004^{18,19}. Por su parte, en Dinamarca, Abrahamsen objetivó que en los pacientes mayores de 60 años la incidencia de fractura de cadera entre 1997 y 2006 se redujo un 20% en ambos sexos²⁰.

Reino Unido

Desde la década de los años 50 del siglo XX son numerosos los estudios que han descrito una tendencia al aumento de la incidencia de la fractura de cadera en el Reino Unido. Spector *et al.*²¹ analizaron los datos de las altas hospitalarias por fractura de cadera en Inglaterra y Gales en el período 1968-1985. Observaron un aumento en las tasas ajustadas por la edad y por el sexo de forma constante durante los 10 primeros años de duración del estudio, seguido de una estabilización posterior, que los autores atribuyeron a la disminución de la actividad física en la población anciana. Evans *et al.*²² observaron un patrón similar tras analizar los datos de los ingresos hospitalarios por fractura de cadera entre 1979 y 1985, recogidos en el Oxford Record Linkage Study. Encontraron también un claro efecto de cohorte de nacimiento, con diferencias en las tasas en los nacimientos ocurridos entre 1883 y 1917, de manera similar a los resultados de la cohorte de Framingham.

En un estudio más reciente, Wu *et al.*²³ encuentran que las tasas de fractura de cadera han continuado aumentando en Inglaterra hasta el año 2009. Tanto el número de fracturas de cadera como las tasas de fractura cruda aumentaron a lo largo de los 11 años de duración del estudio, pero apenas se produjeron cambios en las tasas ajustadas por la edad. En las mujeres, el mayor incremento porcentual en las tasas de fractura de cadera se observó en el grupo de entre 55 a 64 años, y el mayor aumento en términos absolutos en las mujeres mayores de 85 años. En los varones, el mayor incremento porcentual se observó en el grupo de edad de 45 a 54 años, mientras que el mayor incremento absoluto tuvo lugar en los varones mayores de 85 años.

Países Bajos, Austria, Alemania y Hungría

En los Países Bajos, la incidencia de la fractura de cadera, ajustada por la edad, aumentó de manera lineal entre los años 1972 y 1987²⁴, pero un estudio posterior sugiere una estabilización entre el año 1993 y el final del siglo XX²⁵. De forma similar se ha observado una estabilización de la incidencia de la fractura de cadera en Austria²⁶ y Alemania²⁷ entre los años 1990 y 2000. En Austria y Alemania, además, se han registrado disminuciones significativas en las tasas de fractura ajustadas por la edad entre los años 2000 y 2005.

Por tanto, si bien los primeros trabajos realizados en los países de Europa central registraban un aumento en la incidencia de la fractura de cadera ajustada por la edad en ambos sexos, los estudios más recientes informan sobre una estabilización y, más recientemente, señalan un descenso de la incidencia de esta tipo de fractura.

Europa del Sur

Además de en España, tan sólo en Italia se han llevado a cabo estudios encaminados a valorar la tendencia secular de la fractura de cadera. Agnusdei *et al.*²⁸ estudiaron la incidencia de la fractura de cadera en la provincia de Siena, entre los años 1980 y 1991, utilizando los registros de todos los casos de fractura de cadera recogidos en los departamentos de Ortopedia de varios hospitales de la zona. La tendencia secular aumentó linealmente en los varones, pasando de 57,5/10⁵ personas-año en 1980 a 108,9/10⁵ personas-año en 1991, lo que suponía un aumento anual de 3,62 casos por 10⁵ personas-año. En las mujeres, no se observó ninguna tendencia significativa. La tasa de incidencia global durante este período fue de 157/10⁵ personas-año, mucho más baja que en los países del norte o del centro de Europa.

Posteriormente, Rossini *et al.*²⁹, analizaron la incidencia de las fracturas de cadera en la población mayor de 45 años durante los años 1999 a 2002, utilizando los datos del Ministerio de Salud italiano, encontrando un aumento del 9% en el año 2002 en comparación con los datos de 1999.

Piscitelli *et al.*^{30,31} llevaron a cabo un estudio de extensión utilizando los datos referentes a las hospitalizaciones por fractura de cadera en los sujetos mayores de 65 años en todo el territorio nacional, durante los años 2003 y 2005. Registraron cerca de 90.000 casos, de los cuales el 78% ocurrieron en las mujeres, de las cuales el 84,3% tenían 75 o más años. La hospitalización por fractura de cadera en ambos sexos mostró una tendencia creciente en todo el período examinado. Los costes hospitalarios aumentaron hasta 467 millones de € en 2005, y los costes de rehabilitación aumentaron hasta 531 millones de € en el mismo año.

El trabajo más reciente publicado en Italia³² analiza la epidemiología de la fractura de cadera a través de las hospitalizaciones registradas durante los años 2000-2009, estratificando las tasas de incidencia por sexo y edad en los pacientes ≥ 65 años. Este trabajo incluye un subanálisis durante el trienio 2007-2009 que analiza la incidencia de la fractura de cadera por quinquenios en la población de más edad. Durante los años 2000-2009, se contabilizaron un total de 839.008 hospitalizaciones por fracturas de cuello femoral, cifra que se correspondía con un aumento global de casi un 30% en los diez años que abarca el período de estudio. La incidencia por cada 10.000 habitantes aumentó notablemente en las personas ≥ 75 , pasando de 158,5 a 166,8 (+5,2%) y de 72,6 a 77,5 (+6,8%) en las mujeres y los varones, respectivamente. En el análisis por quinquenios realizado durante los últimos 3 años del estudio se objetivó, en los pacientes mayores de 84 años, un aumento progresivo de la incidencia de la fractura de cadera, pasando de 35.472 en 2007 a 37.899 en 2008 y 39.244 en 2009. La incidencia de la fracturas de cadera en las mujeres menores de 75 años de edad aumentó desde 2000 hasta 2004 un 5,9%, pero disminuyó posteriormente un 7,9% entre los años 2004 y 2009.

Incidencia de la fractura de cadera en Oceanía

La evolución de la incidencia de la fractura de cadera en Nueva Zelanda y en Australia ha seguido un patrón similar al observado en América del Norte y Europa.

Nueva Zelanda

Rockwood *et al.*³³ analizaron las tasas de fractura de cadera ajustadas por la edad en Nueva Zelanda entre los años 1950 y 1987. Estos autores, observaron un incremento desproporcionado en el número de fracturas en el grupo de población de más de 75 años, en especial entre las mujeres mayores de 85 años, que no podría explicarse únicamente por el aumento de la población en esta franja de edad. Realizaron un análisis de regresión según las predicciones de crecimiento de la población, y estimaron que en el año 2011 la incidencia de fractura de cadera se duplicaría.

Fielden *et al.*³⁴ realizaron un estudio de seguimiento entre los años 1988 y 1999 con el objetivo de comparar las tasas de incidencia de fractura de cadera en Nueva Zelanda durante ese período de tiempo con las predichas en 1990 por Rockwood. Tanto en los varones como en las mujeres, el número de fracturas de cadera entre 1988 y 1993 fue similar al número previsto, pero a partir de 1995 el número fue significativamente inferior al esperado.

Stephenson *et al.*³⁵ se replantearon porqué los resultados observados por Fielden no se ajustaban a las predicciones del grupo de Rockwood. Señalaron que en el estudio de Fielden no se ofrecía información detallada sobre la selección de los casos, por lo que estos autores analizaron de nuevo la incidencia de la fractura de cadera prestando especial atención a los criterios de inclusión.

El diseño del estudio de Stephenson presentaba tres diferencias en los criterios de inclusión en comparación con los utilizados por el grupo de Fielden: a) la inclusión de los códigos de diagnóstico 821 (fractura de otras partes no especificadas del fémur), 827 (otras fracturas múltiples mal definidas de las extremidades inferiores), 828 (fracturas múltiples con afectación de ambas extremidades inferiores, fracturas de las extremidades inferiores y de las extremidades superiores, y las fracturas de las extremidades inferiores con afectación costal y/o del esternón) y 804 (fracturas múltiples que afectan el cráneo o la cara junto con otros huesos), además de la serie habitual 820 (fractura del cuello del fémur), utilizada en la mayoría de los trabajos publicados; b) la inclusión de casos con diagnóstico de re-fractura de cadera, y c) la exclusión de los pacientes atendidos en régimen de hospitalización de día o los reingresos precoces. De esta manera, las estimaciones de las tendencias de las tasas de fractura de cadera específicas por edad, especialmente entre las mujeres, mostraron que la disminución era mucho menos importante que la observada por Fielden *et al.*

Australia

En Australia, las estimaciones poblacionales basadas en las tendencias seculares y en las proyecciones de crecimiento demográfico sugieren que el

número de fracturas de cadera aumentará entre 4 y 5 veces en el año 2051³⁶. A pesar de esto, son varios los trabajos que informan sobre un descenso en la incidencia en la fractura de cadera estandarizada por edad en este país. Crisp *et al.*³⁷ observaron que las cifras crudas de fractura de cadera aumentaron un 11% en ambos sexos entre los años 1997 y 2007. Este aumento se debió a un aumento del número de casos en los grupos de mayor edad. La incidencia de fractura de cadera entre los sujetos de entre 50 y 79 años o bien se mantuvo estable o disminuyó ligeramente en ambos sexos.

Incidencia de la fractura de cadera en Asia

Se estima que alrededor del 30% de las fracturas de cadera que se producen en el mundo tienen lugar en las diferentes poblaciones asiáticas, sobre todo en China³⁸. De manera global, la mayoría de los estudios realizados en poblaciones asiáticas señalaron una tendencia creciente en las tasas de incidencia de fractura de cadera ajustadas por la edad, en ambos sexos, hasta mediados de la década de los 90 y, posteriormente, una disminución de las mismas. Estudios más recientes coinciden en señalar que la tendencia al incremento de la incidencia de la fractura de cadera aún no ha terminado.

Los estudios realizados por Chalmers *et al.*³⁹ y por Lau *et al.* en Hong Kong⁴⁰⁻⁴² revelaron grandes aumentos en la incidencia de fractura de cadera ajustada por la edad, tanto en varones como en mujeres, entre los años 1966 y 1985 (1,7 veces entre los varones y 2,5 veces en las mujeres) y que se siguieron de un período de estabilización entre los años 1985 y 1995. En las mujeres, se observó un aumento en la incidencia de fracturas hasta 1996, fecha a partir la cual disminuyó. La incidencia de fractura de cadera en los varones comenzó a estabilizarse a partir de 1985 y a disminuir a partir del año 2000, momento en el que las tasas de incidencia prácticamente se igualaron con las registradas en el Reino Unido en ese mismo período de tiempo.

La incidencia de la fractura de cadera en Singapur se encuentra entre las más altas de Asia, y se asemeja a la observada en Hong Kong. Koh *et al.*⁴³ estimaron un incremento anual en torno al 1%, entre los años 1991 y 1998, en comparación con los datos obtenidos en un estudio anterior realizado en 1965. En Japón, Orimo *et al.*⁴⁴ observaron que la incidencia de fractura de cadera había aumentado en ambos sexos entre 1992 y 2007. Por grupos de edad, sin embargo, las tasas de incidencia en los varones de 60 a 69 años y en las mujeres de 60 a 79 años fueron las más bajas, pero siguieron siendo muy elevadas en los grupos de mayor edad.

Los estudios de Hong Kong y Singapur sugieren que las tendencias seculares pueden haber alcanzado una meseta, pero los de Japón sugieren que la incidencia de la fractura de cadera continúa en aumento. Recientemente, Dhanwal *et al.*⁴⁵ han llevado a cabo un pequeño estudio retrospectivo

en Rohtak, un distrito del norte de la India, en el que han encontrado unas tasas de fractura de cadera intermedias entre las de los países occidentales y las del continente africano.

Incidencia de la fractura de cadera en África

No hay datos sobre la tendencia secular de la fractura de cadera en la mayoría de los países del continente africano. Se considera que la osteoporosis y las fracturas por fragilidad son poco frecuentes en África pero, de hecho, no existen políticas preventivas ni programas de detección ni de tratamiento específicos en la mayoría de los países subsaharianos.

Los trabajos publicados^{46,47} muestran una incidencia una o dos veces menor que la encontrada en los países occidentales o asiáticos. Sin embargo, no existe evidencia de que los africanos presenten una mayor DMO y, sin embargo, sí son frecuentes en esta población los factores de riesgo de osteoporosis, como la baja ingesta de calcio, la multiparidad y la lactancia materna prolongada⁴⁸⁻⁵⁰. Los valores que se resumen en la tabla 1 son muy probablemente el resultado de la corta esperanza de vida en estos países y de errores de codificación, por lo que los datos en África son muy poco valorables.

Discusión

Como hemos visto, la evolución de la tasa de incidencia de la fractura de cadera no ha sido uniforme a lo largo del tiempo en los distintos países analizados. Las diferencias encontradas en los patrones de la tendencia de la fractura de cadera se pueden relacionar con los cambios demográficos de la población, cambios en la exposición a diferentes factores de riesgo para la aparición de este tipo de fractura, con la modificación de los hábitos de vida y con el resultado de las diferentes medidas adoptadas para minimizar el efecto de estas exposiciones. Por otro lado, su origen también se puede situar en las condiciones presentes en el momento del nacimiento así como durante los primeros años de vida de los sujetos analizados.

En los trabajos relativos a los países que recogían una tendencia creciente de la fractura de cadera, las razones argüidas por los autores para tratar de justificar dicha tendencia básicamente se resumían en la presencia de un efecto de la edad, un efecto de período o un efecto de cohorte de nacimiento presente en las poblaciones estudiadas. El estudio de Bacon⁸ señalaba la alta prevalencia del hábito tabáquico entre los varones de mayor edad (efecto de período) como principal factor responsable del aumento de la incidencia de la fractura de cadera en ese sector de la población. Sernbo *et al.*¹⁵ atribuían al envejecimiento de la población (efecto de la edad) y a la generalización de un estilo de vida más sedentario (efecto de período) el aumento de la incidencia de la fractura de cadera registrado en la ciudad de Malmö.

Los estudios de Spector *et al.*²¹, Evans *et al.*²² así como el estudio Framingham¹⁰ sugieren que el

efecto de los factores ambientales durante las primeras fases de la vida influyen en el proceso de adquisición de la masa ósea, y, por lo tanto, en el riesgo de padecer osteoporosis y presentar fracturas en la edad adulta (efecto de cohorte de nacimiento). Como sabemos, el 40-80% de la DMO de un individuo viene determinada por factores genéticos^{51,52}. Algunos trabajos sugieren que el pico de masa ósea puede ser el factor más importante implicado en el desarrollo de la osteoporosis. De igual modo, el antecedente de un menor crecimiento intrauterino y durante los primeros años de vida se ha asociado con la presencia de huesos más finos y un mayor riesgo de fracturas en la edad adulta⁵³.

Los trabajos que han constatado una tendencia decreciente de la fractura de cadera señalan la coincidencia en el tiempo del inicio de este descenso con la comercialización de los aminobisfosfonatos (efecto de período), pero nunca lo atribuyen de manera aislada al efecto de las terapias farmacológicas. Existe un amplio consenso en los estudios publicados a la hora de considerar el efecto de otras medidas como los cambios introducidos en el estilo de vida, la suplementación con calcio y vitamina D, la disminución del tabaquismo, la moderación en el consumo de alcohol, la prevención de las caídas y el aumento de la actividad física como los agentes que podrían justificar el descenso de la incidencia de la fractura de cadera (efecto de período). La falta de disminución de fractura de cadera en los sujetos de más edad podría reflejar un menor acceso o disposición a prescribir o tomar medicamentos para la osteoporosis en estos individuos^{37,44}.

El efecto beneficioso de los bisfosfonatos en la evolución de la incidencia de la fractura de cadera, aunque de manera intuitiva pudiera parecer evidente, es, como poco, controvertido. Rosengren¹⁶ encontraba poco probable que el efecto de los fármacos antirresortivos fuera la causa de la disminución de la incidencia de fractura de cadera en Suecia, dado que su uso no se generalizó hasta finales de la década de los 90. De igual modo, Leslie¹² señala una disminución en la incidencia de la fractura de cadera anterior a la generalización de la medición de la densidad mineral ósea y al uso de los fármacos antiosteoporóticos actuales. En este mismo sentido Brauer⁹ apuntaba que el uso de estos fármacos justificaría únicamente una reducción del 9% en la incidencia de la fractura de cadera en las mujeres de su estudio (frente al 23% encontrado), y, dado su escaso uso en los varones, no explicaría el descenso observado entre la población masculina.

En cuanto a la presencia de un efecto de cohorte de nacimiento, los estudios analizados en Hong Kong^{39,42}, Suecia¹⁶ y EE.UU.¹⁰ (Framingham) no descartan su influencia en los resultados encontrados. Este hecho se traduciría en que los pacientes mayores de 50 años durante la década de 1990, al haber vivido durante su infancia una situación social y económica desfavorable caracterizada en la mayoría de las ocasiones por una mala alimentación y un acceso deficiente a la

atención médica, podrían estar predispuestos a presentar una peor salud ósea. Durante el embarazo, el estrés materno influye en el desarrollo del esqueleto fetal y en la masa ósea adquirida durante la infancia. De igual modo, el antecedente de un menor crecimiento intrauterino y durante los primeros años de vida se ha asociado con la presencia de huesos más finos y un mayor riesgo de fracturas en la edad adulta⁵³. Estos datos sugieren que los factores ambientales influyen en el proceso de adquisición de la masa ósea durante las primeras fases de la vida, y por lo tanto en el riesgo de padecer osteoporosis y presentar fracturas en la edad adulta.

Uno de los aspectos que queremos recalcar, y que puede influir en la disparidad de los resultados que se han recogido, son las diferencias en el diseño de los diferentes estudios. Como se señala en la tabla 1, tanto el criterio utilizado para definir lo que se considera como fractura de cadera como la edad de las personas incluidas no ha sido homogénea. Por ejemplo, los códigos CIE no han sido siempre los mismos y, por otra parte, a pesar de que en la mayoría de los estudios analizados la población de estudio la conforman los individuos de 50 o más años, el rango es muy amplio y oscila entre los 39 y los 65 años. Por lo tanto, el diferente rango de edad puede distorsionar la comparación de los resultados aportados por los distintos autores. Por otro lado, el uso de diferentes clasificaciones puede dar lugar a sesgos que al igual que en el caso anterior conduzcan a errores en la interpretación de los datos. En este sentido, tan sólo uno de los estudios mencionados en este trabajo hace referencia a un posible sesgo de clasificación de las fracturas de cadera en la interpretación de los resultados obtenidos³⁵.

Conclusiones

La tendencia secular de la incidencia de la fractura de cadera en el mundo no ha sido uniforme a lo largo de las últimas décadas. En la mayoría de los países desarrollados se observa un aumento de la incidencia en la segunda mitad del siglo XX que alcanza hasta la última década, en la que parece haberse iniciado una estabilización o incluso un descenso en la incidencia. Sin embargo, en algunas zonas de Asia y África la tendencia continúa siendo creciente.

El análisis detallado de las tendencias actuales sugiere que los cambios de las pautas de consumo relacionados con el envejecimiento de la población ocurren lentamente a lo largo del tiempo, y están más estrechamente relacionados con los ingresos económicos que con la estructura demográfica de la población. Esta compleja realidad hace que sea difícil pronosticar tendencias futuras en el consumo, puesto que el crecimiento de los ingresos de las personas mayores en los próximos decenios es bastante incierto.

Por otra parte, sería deseable conseguir una mayor uniformidad en el diseño y la metodología de los estudios encaminados a valorar la incidencia de la fractura de cadera. También sería deseable

que se llevaran a cabo más estudios que profundizaran en los modelos de edad-período-cohorte, y que trataran de analizar la incidencia de este tipo de fractura sin utilizar una interpretación meramente numérica basada en la comparación de magnitudes. De esta manera sería posible llegar a comprender de forma global esta entidad para poder enfrentarnos de manera eficiente al desafío que va a constituir la fractura de cadera en el siglo XXI.

Bibliografía

1. International Osteoporosis Foundation. The Latin America Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. Nyon, Switzerland 2012.
2. Omran A. The epidemiologic transition; a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 1971;49:509-38.
3. Wienke A, Arbeev KG, Locatelli I, Yashin AI. A comparison of different bivariate correlated frailty models and estimation strategies. *Math Biosci* 2005;198:1-13.
4. Cooper C, Campion G, Melton LJ, III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
5. Samelson EJ, Zhang Y, Kiel DP, Hannan MT, Felson DT. Effect of birth cohort on risk of hip fracture: age-specific incidence rates in the Framingham Study. *Am J Public Health* 2002;92:858-62.
6. Melton LJ, III, O'Fallon WM, Riggs BL. Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1987;41:57-64.
7. Melton LJ, III, Thorneau TM, Larson DR. Long-term trends in hip fracture prevalence: the influence of hip fracture incidence and survival. *Osteoporos Int* 1998;8:68-74.
8. Bacon WE. Secular trends in hip fracture occurrence and survival: age and sex differences. *J Aging Health* 1996;8:538-53.
9. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573-9.
10. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-86.
11. Samelson EJ, Zhang Y, Kiel DP, Hannan MT, Felson DT. Effect of birth cohort on risk of hip fracture: age-specific incidence rates in the Framingham Study. *Am J Public Health* 2002;92:858-62.
12. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, et al. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009;302:883-9.
13. Jean S, O'Donnell S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Brown JP, et al. Trends in hip fracture rates in Canada: An age-period-cohort analysis. *J Bone Miner Res* 2013;28:1283-9.
14. Zain Elabdien BS, Olerud S, Karlstrom G, Smedby B. Rising incidence of hip fracture in Uppsala, 1965-1980. *Acta Orthop Scand* 1984;55:284-9.
15. Serbo I, Gullberg B, Johnell O. Hip fracture in Malmo over three decades. *Bone* 1993;14(Suppl 1):S19-S22.
16. Rosengren BE, Ahlborg HG, Mellstrom D, Nilsson JA, Bjork J, Karlsson MK. Secular trends in Swedish hip fractures 1987-2002: birth cohort and period effects. *Epidemiology* 2012;23:623-30.
17. Omsland TK, Holvik K, Meyer HE, Center JR, Emaus N, Tell GS, et al. Hip fractures in Norway 1999-2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates. A NOREPOS study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:807-14.
18. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *Lancet* 1999;353:802-5.

19. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* 2006;21:1836-8.
20. Abrahamsen B, Vestergaard P. Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997-2006. *Osteoporos Int* 2010;21:373-80.
21. Spector TD, Cooper C, Lewis AF. Trends in admissions for hip fracture in England and Wales, 1968-85. *BMJ* 1990;300:1173-4.
22. Evans JG, Seagroatt V, Goldacre MJ. Secular trends in proximal femoral fracture, Oxford record linkage study area and England 1968-86. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:424-9.
23. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Liaw CK, Aylin P, Majeed A. Admission rates and in-hospital mortality for hip fractures in England 1998 to 2009: time trends study. *J Public Health (Oxf)* 2011;33:284-91.
24. Boereboom FT, de Groot RR, Raymakers JA, Duursma SA. The incidence of hip fractures in The Netherlands. *Neth J Med* 1991;38:51-8.
25. Goettsch WG, de Jong RB, Kramarz P, Herings RM. Developments of the incidence of osteoporosis in The Netherlands: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:166-72.
26. Mann E, Icks A, Haastert B, Meyer G. Hip fracture incidence in the elderly in Austria: an epidemiological study covering the years 1994 to 2006. *BMC Geriatr* 2008;8:35.
27. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int* 2008;19:1139-45.
28. Agnusdei D, Camporeale A, Gerardi D, Rossi S, Bocchi L, Gennari C. Trends in the incidence of hip fracture in Siena, Italy, from 1980 to 1991. *Bone* 1993;14(Suppl 1):S31-4.
29. Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, Camba P, Angeli A, Guida G, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. *Reumatismo* 2005;57:97-102.
30. Piscitelli P, Brandi ML, Tarantino U, Baggiani A, Distante A, Muratore M, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy: extension study 2003-2005. *Reumatismo* 2010;62:113-8.
31. Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, Marinelli A, Gimigliano A, Marinelli P, et al. Hip fractures in Italy: 2000-2005 extension study. *Osteoporos Int* 2010;21:1323-30.
32. Piscitelli P, Feola M, Rao C, Celi M, Gasbarra E, Neglia C, et al. Ten years of hip fractures in Italy: For the first time a decreasing trend in elderly women. *World J Orthop* 2014;5:386-91.
33. Rockwood PR, Horne JG, Cryer C. Hip fractures: a future epidemic? *J Orthop Trauma* 1990;4:388-93.
34. Fielden J, Purdie G, Horne G, Devane P. Hip fracture incidence in New Zealand, revisited. *N Z Med J* 2001;114:154-6.
35. Stephenson S, Langley J, Campbell J, Gillespie W. Upward trends in the incidence of neck of femur fractures in the elderly. *N Z Med J* 2003;116:U665.
36. Fisher AA. Trends in hip fracture epidemiology in Australia: Possible impact of bisphosphonates and hormone replacement therapy. *Bone* 2009;45:246-53.
37. Crisp A, Dixon T, Jones G, Cumming RG, Laslett LL, Bhatia K, et al. Declining incidence of osteoporotic hip fracture in Australia. *Arch Osteoporos* 2012;7:179-85.
38. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011;22:1277-88.
39. Chalmers J, Ho KC. Geographical variations in senile osteoporosis. The association with physical activity. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:667-75.
40. Lau EM, Cooper C, Wickham C, Donnan S, Barker DJ. Hip fracture in Hong Kong and Britain. *Int J Epidemiol* 1990;19:1119-21.
41. Lau EM, Donnan SP. Falls and hip fracture in Hong Kong Chinese. *Public Health* 1990;104:117-21.
42. Lau EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. The oriental perspective in a world context. *Clin Orthop Relat Res* 1996;323:65-74.
43. Koh LK, Saw SM, Lee JJ, Leong KH, Lee J. Hip fracture incidence rates in Singapore 1991-1998. *Osteoporos Int* 2001;12:311-8.
44. Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, Fukushima Y, Hosoi T, Sakata K. Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. *Arch Osteoporos* 2009;4:71-7.
45. Dhanwal DK, Siwach R, Dixit V, Mithal A, Jameson K, Cooper C. Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India. *Arch Osteoporos* 2013;8:135.
46. El-Maghraoui, Ngbanda AR, Bensaoud N, Bensaoud M, Rezqi A, Tazi MA. Age-adjusted incidence rates of hip fractures between 2006 and 2009 in Rabat, Morocco. *Osteoporos Int* 2013;24:1267-73.
47. Zebaze RM, Seeman E. Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. *Osteoporos Int* 2003;14:301-5.
48. Kaur M, Godber IM, Lawson N, Baker PN, Pearson D, Hosking DJ. Changes in serum markers of bone turnover during normal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2003;40:508-13.
49. Kaur M, Pearson D, Godber I, Lawson N, Baker P, Hosking D. Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy. *Bone* 2003;32:449-54.
50. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10:105-18.
51. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:303-26.
52. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2460-6.
53. Baird J, Kurshid MA, Kim M, Harvey N, Dennison E, Cooper C. Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:1323-34.
54. Rogmark C, Sembo I, Johnell O, Nilsson JA. Incidence of hip fractures in Malmo, Sweden, 1992-1995. A trend-break. *Acta Orthop Scand* 1999;70:19-22.
55. Giverson IM. Time trends of age-adjusted incidence rates of first hip fractures: a register-based study among older people in Viborg County, Denmark, 1987-1997. *Osteoporos Int* 2006;17:552-64.

Sosa Henríquez M

Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS) - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Las Palmas de Gran Canaria (España)

Hospital Universitario Insular - Unidad Metabólica Ósea - Las Palmas de Gran Canaria (España)

Resumen del Congreso Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research* 2015. Una visión general subjetiva

Introducción

El pasado mes de octubre de 2015 se celebró en Seattle, Estados Unidos, el Congreso Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR).

Los asistentes observamos un hecho constante a lo largo de todas las sesiones del congreso: la investigación dirigida a la búsqueda de nuevas interrelaciones del metabolismo mineral óseo más allá del propio hueso, bien para un mejor conocimiento de la fisiopatología o con el fin de obtener nuevos recursos terapéuticos.

Desde la SEIOMM y la propia Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral consideramos interesante presentar a los lectores una visión general y comentada por un asistente, con un resumen de los temas que parecieron más relevantes y representativos de las actuales tendencias en la investigación del metabolismo óseo, y que expongo a continuación.

Conferencias magistrales**Bruce Spiegelman: Hueso, grasa y regulación del balance energético**

En esta conferencia el autor incidió en la existencia de varios tipos de adipocitos: adipocito blanco, marrón y beige, centrándose sobre todo en las diferentes funciones de los mismos, a menudo opuestas. Así, mientras el adipocito blanco almacena energía y es una célula "pro-obesidad", el marrón elimina la energía y sería un célula "anti-obesidad". Después de una revisión detallada de su fisiopatología, concluyó aventurando unas hipótesis sobre cómo podríamos movilizar la grasa desde

el adipocito blanco al marrón, y cómo podría manipularse la dieta en este sentido. Y, finalmente, si esto es posible en los humanos.

Mesas**Simposio conjunto ASBMR /ECTS: Consecuencias esqueléticas de la diabetes y obesidad**

Comenzó Serge Ferrari revisando la fisiopatología de la diabetes tipo 2 y su relación con la fragilidad ósea, destacando como factores reconocidos la existencia de un recambio óseo más bajo y la disminución de la PTH, junto con alteraciones microestructurales, que conllevan a que los pacientes diabéticos tengan más densidad mineral ósea pero también más fracturas, sobre todo aquellas relacionadas con el hueso cortical. Asimismo, reconoció que la pentosidina urinaria parece estar aumentada en aquellos pacientes diabéticos con mayor riesgo de fractura, así como los niveles de esclerostina, que se han relacionado con el riesgo de fractura vertebral. De esta manera, el uso de metformina y de sulfonilurea parece disminuir el riesgo de fractura, mientras que el tratamiento con rosiglitazona y otras tiazolidinedionas incrementa el riesgo de fractura. Algunos estudios han descrito, incluso, que el tratamiento con insulina aumenta el riesgo de fractura no vertebral, lo cual debe confirmarse.

LA CONSTANTE A LO LARGO DEL CONGRESO HA SIDO LA INVESTIGACIÓN DIRIGIDA A LA BÚSQUEDA DE NUEVAS INTERRELACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO MÁS ALLÁ DEL PROPIO HUESO, BIEN PARA UN MEJOR CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA O CON EL FIN DE OBTENER NUEVOS RECURSOS TERAPÉUTICOS

A continuación, Juliet Compston habló sobre la obesidad y la salud ósea, indicando que con el aumento del peso se produce un descenso del riesgo de fractura, pero que si este riesgo se ajusta por el propio IMC los obesos mórbidos y obesos extremos tienen más riesgo de fractura. Indicó que el 80% de las mujeres obesas con fracturas tienen una densidad mineral ósea normal, y que las obesas con fracturas no vertebrales tienen menos densidad mineral ósea en 3 sitios clave: columna, cadera y antebrazo.

Por último, William Leslie habló sobre la diabetes, la obesidad y el riesgo de fractura, comentando los datos paradójicos y los progresos habidos en los últimos años. Resumió indicando que las fracturas en las obesas son importantes, que el IMC tiene en las fracturas un efecto sitio-específico, y que la obesidad y la diabetes ejercen un efecto perjudicial tanto sobre el tejido óseo como en el adiposo y el músculo, concluyendo con la necesidad de desarrollar estrategias para el tratamiento conjunto de estos problemas.

Debates

Debate clínico. ¿Debería cambiarse el diagnóstico de la osteoporosis para incluir pacientes con alto riesgo de fractura más que basarse en el T-score?

A favor de la moción: Nelson Watts. En contra de la misma: John Kanis

Este era uno de los temas *a priori* más interesantes del congreso y que había levantado una gran expectativa, la que, al menos en mi opinión, mereció (propiciado, en gran parte, por los múltiples fallos técnicos que tuvieron lugar).

Watts defendió la necesidad de cambiar la definición de osteoporosis e incluir el riesgo de fractura en ella. Su propuesta fue definir la osteoporosis como “una enfermedad que tiene un alto riesgo de fractura debido en parte a un aumento de la fragilidad ósea”. Para ello, se apoyó en el documento de posición para el diagnóstico clínico de osteoporosis “*The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group*”, firmado por Ethel Siris, otros autores y el mismo Watts.

Kanis defendió la postura del T-score inferior a -2,5, argumentando que “lo mejor era enemigo de lo bueno”, frase de Voltaire que utilizó para indicar que el diagnóstico de osteoporosis basado en este criterio era adecuado, completando el mismo con otros criterios como la existencia de una fractura por fragilidad o la combinación del T-score con valores de riesgo de fractura a 10 años superiores al 20% para cualquier fractura o del 3% para la fractura de cadera, calculados por medio de la escala FRAX®.

En mi opinión, el debate lo ganó “por puntos” Watts. Sus argumentos fueron más clínicos y quizá convincentes, favorecido por el hecho de

“jugar en casa”. Es de lamentar todos los imponderables tecnológicos que sin duda deslucieron la argumentación.

Reuniones con el experto

Michael Lewicki: Comunicación de beneficios y riesgos del tratamiento de la osteoporosis

Lewicki realizó una exposición de los posibles riesgos relacionados con el tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos. Los clasificó en efectos secundarios a corto plazo, como molestias gastrointestinales, hipocalcemia, reacción “febril” aguda (más frecuentes por la vía parenteral), y a largo plazo, como la osteonecrosis de los maxilares y las fracturas diafisarias. Revisó también los efectos secundarios cuestionables, como la fibrilación auricular, el cáncer de esófago o la alteración en la reparación de las fracturas, para terminar enumerando los posibles efectos beneficiosos, como la reducción del riesgo de cáncer (mama, colorrectal, gástrico), de accidentes cerebrovasculares, de diabetes *mellitus* y la reducción de la mortalidad. Posteriormente coordinó un debate acerca de la pertinencia o no de las “vacaciones terapéuticas”.

Robert Josse: Vacaciones terapéuticas. ¿Cuándo y cómo?

En esta reunión el autor valientemente manifestó su punto de vista discrepante con las vacaciones terapéuticas. Consideró que la osteoporosis es una enfermedad crónica, cuyo tratamiento no la cura y que cuando se suspende el tratamiento por lo general se pierde el efecto beneficioso, más o menos rápidamente. Indicó que las vacaciones terapéuticas no son realmente vacaciones sino interrupción del tratamiento, se preguntó si la “retención de bifosfonatos” que se produce en el hueso es suficiente para garantizar una reducción del riesgo de fractura; también se cuestionó si es procedente perder los efectos secundarios beneficiosos, como la reducción de la mortalidad, interrumpiendo un tratamiento que no está siendo perjudicial.

Expuso que la incidencia de efectos secundarios como la fractura diafisaria es muy baja, del orden de 1,7 casos por cada 100.000 tratamientos al año en los dos primeros años, y de 113 casos por cada 100.000 tratamientos/año a partir de los 8-9 años de tratamiento. Finalizó diciendo que la osteoporosis era la única enfermedad en la que se suspendía el tratamiento antes de que aparezca la complicación.

Comunicaciones orales y tipo póster

De las numerosas comunicaciones clínicas presentadas, he seleccionado estas diez, consideradas como las más interesantes desde mi punto de vista personal:

WATTS DEFENDIÓ LA NECESIDAD DE CAMBIAR LA DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS E INCLUIR EL RIESGO DE FRACTURA EN ELLA. SU PROPUESTA FUE DEFINIR LA OSTEOPOROSIS COMO “UNA ENFERMEDAD QUE TIENE UN ALTO RIESGO DE FRACTURA DEBIDO EN PARTE A UN AUMENTO DE LA FRAGILIDAD ÓSEA”

1. Referencia MO1142. *Eighteen months of treatment with abaloparatide followed by six months of treatment with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis – Results of the ACTIVEExtend Trial.* Felicia Cosman, et al.

En este trabajo, denominado con el acrónimo ACTIVE por sus autores, se presentan los resultados de la fase 3 del estudio doble ciego y aleatorizado de abaloparatide frente a teriparatide, en el que 2.463 pacientes (todas mujeres con osteoporosis postmenopáusia) recibieron durante 18 meses 80 µg de abaloparatide vía s.c., o teriparatide 20 µg vía s.c., o placebo. Todas recibieron calcio y vitamina D. En la rama de extensión se prolongó el tratamiento hasta 24 meses, continuando con alendronato. Los dos grupos tratados con abaloparatide y teriparatide mostraron un incremento en la DMO y una reducción del riesgo de fractura comparado con el grupo control, pero en la columna vertebral (L2-L4) el incremento obtenido con abaloparatide fue superior al de teriparatide.

2. Referencia 1092. *The effects of a longer-term, low-protein diet on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in young women.* Jessica Bibuntak, et al.

Este estudio fue realizado en 11 mujeres premenopáusicas a las que se les indicó una dieta pobre en proteínas (<0,7 g/kg/día) durante 6,5 semanas, efectuándoles un estudio de la absorción del calcio (radiactivo) junto con los marcadores de remodelado óseo y la PTH. Los autores concluyen que una ingesta baja en proteínas, definida como de menos de 0,8 g/kg, produce malabsorción gástrica, un aumento de la PTH y una mayor pérdida de excreción urinaria de calcio en mujeres jóvenes.

3. Referencia 1153. *Reduced mortality and subsequent fracture risk with oral bisphosphonate treatment in secondary fracture prevention: an observational 8-year follow-up study.* Tineke van Geel, et al.

Los autores analizaron el efecto del tratamiento con bifosfonatos orales sobre el riesgo de nuevas fracturas por fragilidad y la mortalidad después de 8 años de seguimiento. Se revisaron 9.439 pacientes de ambos sexos de más de 50 años que habían sufrido al menos una fractura, y después de 8 años de seguimiento la mortalidad disminuyó del 15% al 9% y se observó también una reducción del riesgo de nuevas fracturas después de efectuar los oportunos ajustes.

4. Referencia 1115. *Sarcopenia predicts fracture risk in 65-year old healthy community dwellers.* Andrea Trombetti, et al.

En esta comunicación los autores estudiaron a 930 pacientes de ambos sexos en un estudio prospectivo con una duración de 3,4 años de media, encontrando una asociación entre la existencia de sarcopenia y el riesgo de fractura por fragilidad en los

pacientes mayores de 65 años, y de manera independiente al riesgo calculado por el FRAX®.

5. Referencia 1144. *Efficacy of odanacatib in postmenopausal women with osteoporosis: subgroup analyses of data from the phase 3 Long-term Odanacatib Fracture Trial (LOFT).* Kenneth G. Saag, et al.

Los autores presentaron los resultados de una parte del estudio en fase 3 con odanacatib, el denominado estudio LOFT, que incluye a 16.713 mujeres de más de 65 años de edad sin fracturas vertebrales y con una T-score entre -2,5 y -4,0, o con una fractura vertebral y una T-score de entre -1,5 y -4,0. Fueron aleatorizadas y clasificadas en 2 grupos, uno con las tratadas con odanacatib (50 mg/semana) y otro con aquéllas que recibieron placebo. A todas se les administró calcio y vitamina D. Las pacientes que recibieron odanacatib mostraron una reducción de fracturas vertebrales, no vertebrales, vertebrales morfométricas y de cadera. Entre los resultados, los autores indicaron que estudiando todos los eventos cardiovasculares existía un mayor número de accidentes cerebrovasculares en las pacientes que recibían odanacatib.

6. Referencia SA 0328. *Longitudinal cohort study of once weekly teriparatide in glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients.* Ikuko Tanaka, et al.

En esta comunicación los autores presentan los resultados obtenidos al utilizar teriparatide administrada semanalmente a pacientes con osteoporosis esteroidea. El 87% de las pacientes fueron tratadas con bifosfonatos y el 13% con teriparatide semanal y fueron controladas durante 1 año. Se observó un descenso estadísticamente significativo en la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales, que fue del 16% en las pacientes que recibieron bifosfonatos y del 10% en aquéllas con teriparatide semanal. Lo que no quedó claro en la presentación y no pude preguntar al autor por no coincidir con él en el póster, es si la teriparatide fue la misma que se utiliza habitualmente o si se trata de una formulación gelénica diferente.

7. Referencia SA 337. *Bone mineral density response rates with teriparatide, denosumab, or both: a responder analysis of the DATA Study.* Paul Wallace, et al.

En mi opinión, uno de los trabajos más interesantes del congreso. Los autores estudiaron a 94 mujeres con alto riesgo de fractura, aleatorizándolas en 3 grupos de tratamiento: sólo teriparatide, sólo denosumab, o ambos fármacos combinados. Realizaron un seguimiento durante 24 meses. Los resultados mostraron que las pacien-

SOBRE LAS VACACIONES TERAPÉUTICAS ROBERT JOSSE CONSIDERÓ QUE LA OSTEOPOROSIS ES UNA ENFERMEDAD CRÓNICA, CUYO TRATAMIENTO NO LA CURA Y QUE CUANDO SE SUSPENDE EL TRATAMIENTO POR LO GENERAL SE PIERDE EL EFECTO BENEFICIOSO, MÁS O MENOS RÁPIDAMENTE

tes que recibieron la terapia combinada tuvieron un incremento estadísticamente significativo de la densidad mineral ósea y superior a los otros 2 grupos en todas las localizaciones anatómicas en las que se determinó: columna lumbar, cuello femoral y total de cadera. El tamaño muestral no permitió obtener resultados sobre la reducción del riesgo de fractura, pero aún así, merece la pena continuar con este tipo de estudios que parecen muy prometedores para el tratamiento de las pacientes afectas de osteoporosis severa.

8. Referencia 1143. *Romozumab improves strength at the lumbar spine and hip in postmenopausal women with low bone mass compared with teriparatide.* TM Keaveny, et al.

Trabajo efectuado en un número pequeño de pacientes, pero con unos resultados muy interesantes. En un grupo (n=28) recibieron teriparatide 20 µg/día, en otro (n=24) romozumab, 210 mg/mes (ambos subcutáneo), y en el tercer grupo (n=27) recibieron placebo. Se evaluó la eficacia sobre la resistencia del hueso en columna y cadera utilizaron un análisis finito de los elementos realizado sobre los escaneos obtenidos. El incremento observado con romozumab en la resistencia de la columna fue del 27,3% al año, mientras que con teriparatide el aumento fue del 18,5%; en el grupo placebo se observó un descenso del 3,9%. En el fémur, sólo romozumab mostró un aumento, que fue del 3,6%. Al aumentar la resistencia en los compartimentos cortical y trabecular, la resistencia global del hueso aumentó notablemente, y ello permite augurar unos excelentes resultados de romozumab en la reducción a largo plazo del riesgo de fractura.

9. Referencia 1067. *Vertebral fracture risk in diabetic elderly men: The MrOS Study.* Nicola Napoli, et al.

Un resultado más del estudio MrOS, realizado en varones desde hace algunos años. En éste, los autores estudiaron la posible asociación entre la diabetes *mellitus* tipo 2 y la incidencia de fractura vertebral en una población de 5.994 varones de más de 65 años, de los cuales eran diabéticos 875 y 80 utilizaban insulina para su tratamiento. Se determinó la densidad mineral ósea por DXA y QCT. Al cabo de un promedio de 4,6 años se efectuó una radiografía lateral de columna de control.

No se encontró una mayor incidencia de fracturas vertebrales entre los diabéticos, ni incidente ni prevalente. Por el contrario, si obtuvieron una asociación con aquellos pacientes que tenían una menor densidad mineral ósea.

10. Referencia 1073. *Change in fracture risk after bariatric surgery from a pattern associated with obesity to a pattern typical of osteoporosis: A study using healthcare administrative databases.* Catherine Rousseau, et al.

Los autores estudiaron a un total de 10.662 pacientes que recibieron una cirugía bariátrica entre 2001 y 2012, y compararon los resultados con otros 2 grupos: uno formado por 31.986 obesos que no fueron intervenidos y otro, un grupo de 31.986 no obesos apareados por edad. Se analizó el riesgo de fractura comparando los 3 grupos con un seguimiento medio de 4,2 años. Después de la cirugía el riesgo de sufrir una fractura en las extremidades inferiores disminuyó un 33% en el grupo intervenido quirúrgicamente, pero se incrementó por dos el riesgo de sufrir una fractura de extremidades superiores, y por 3 el riesgo de que esta fractura fuera de pelvis o cadera. En los otros 2 grupos (obesos no intervenidos y no obesos) el riesgo permaneció estable. Los autores concluyen que después de la cirugía bariátrica el patrón de riesgo de fractura cambia en estos pacientes, pasando al patrón típico de las mujeres postmenopáusicas.

Otros

La muy escasa cantidad de comunicaciones sobre odanacatib en este congreso en contraposición al ASBMR del año anterior en Houston, donde se presentó una multitud de trabajos, me hace sospechar que se va a abandonar la investigación y comercialización de este fármaco. El número de accidentes cerebrovasculares descritos el año anterior debe haber provocado un alarma y una reconsideración de la estrategia. No hay ninguna información oficial ni ningún otro tipo de datos. Es una suposición.

Por otra parte, llamó la atención una molécula de la PTH modificada por ingeniería genética, abaloparatide, y que, como hemos visto, mostró en varias comunicaciones, orales y póster, unos resultados excepcionalmente buenos, tanto en aumento de la densidad mineral ósea como en reducción del riesgo de fractura, lo cual permite suponer que los próximos fármacos en el panorama terapéutico de la osteoporosis serán romozumab y abaloparatide.

Muchas mesas, reuniones con el experto y diferentes comunicaciones estaban relacionadas con temas metabólicos, como la obesidad, la diabetes, la nutrición, etc., en un afán quizás, tal y como indiqué al principio, de abrir nuevas líneas fisiopatogénicas relacionadas con el hueso o también de buscar nuevas dianas terapéuticas posibles.

LLAMÓ LA ATENCIÓN UNA MOLÉCULA DE LA PTH MODIFICADA POR INGENIERÍA GENÉTICA, ABALOPARATIDE, Y QUE, COMO HEMOS VISTO, MOSTRÓ EN VARIAS COMUNICACIONES, ORALES Y PÓSTER, UNOS RESULTADOS EXCEPCIONALMENTE BUENOS, TANTO EN AUMENTO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA COMO EN REDUCCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA, LO CUAL PERMITE SUPONER QUE LOS PRÓXIMOS FÁRMACOS EN EL PANORAMA TERAPÉUTICO DE LA OSTEOPOROSIS SERÁN ROSOMOZUMAB Y ABALOPARATIDE