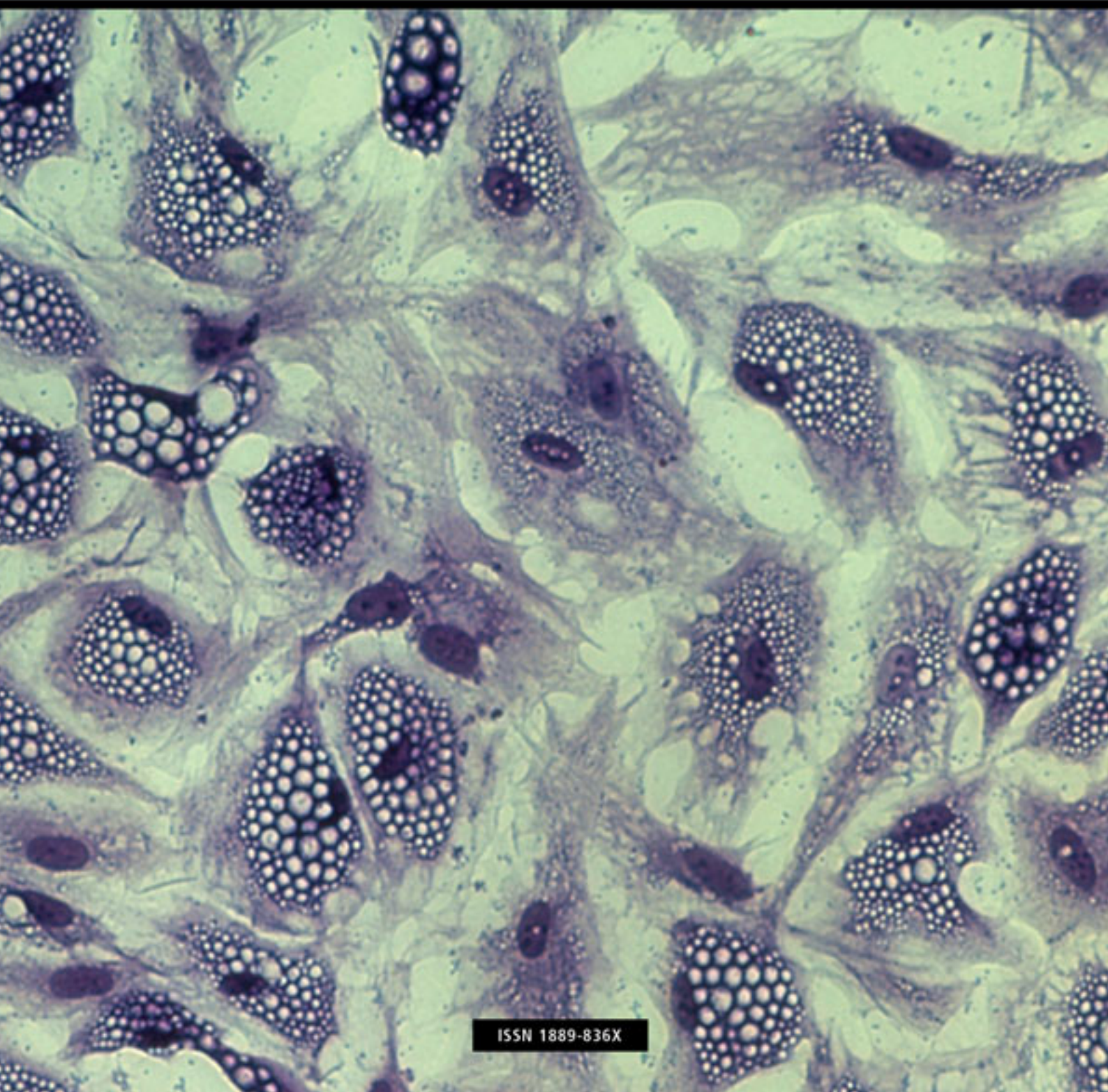


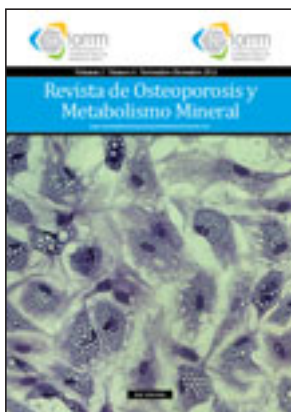
Volumen 3 · Número 4 · Noviembre-Diciembre 2011

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



ISSN 1889-836X



Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente

Javier del Pino Montes

Vicepresidente

Josep Blanch Rubio

Secretaria

M^a Jesús Moro Álvarez

Tesorera

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

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

Tel: +34-917499512

Fax: +34-915708911

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



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

Tel./Fax 915 538 297

e-mail: correo@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

Andrew Stephens

Impresión

Imprenta Narcea

Soporte Válido

32/09-R-CM

Depósito Legal

AS-4777-09

ISSN 1889-836X

© Copyright SEIOMM

Reservados todos los derechos. El contenido de la revista no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

SUMARIO Vol. 3 - Nº 4 - Noviembre-Diciembre 2011

137 EDITORIAL
Isoflavonas y hueso
Cano A

141 ORIGINALES
Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasónicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja
García-Martín A, Avilés-Pérez MA, Quesada Charneco M, Jiménez Moleón JJ, Fonollá Joya J, Muñoz-Torres M

149 Utilidad del FRAX® en el estudio de las fracturas en el paciente alcohólico
González Reimers E, Alvisa Negrín J, Santolaria Fernández F, Martín González MC, Hernández Betancor I, Fernández Rodríguez CM, Pérez Ramírez A, Armas González JF

157 Riesgo de fractura según FRAX®, hipovitaminosis D, y calidad de vida en una población con fractura osteoporótica atendida en Atención Primaria: descriptiva basal de la cohorte VERFOECAP
Martínez-Laguna D, Arias-Moliz I, Soria A, Estrada-Laza P, Coderch-Aris M, Nogués-Solán X, Prieto-Alhambra D, en representación del grupo de investigación VERFOECAP

165 REVISIONES
Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D
Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M

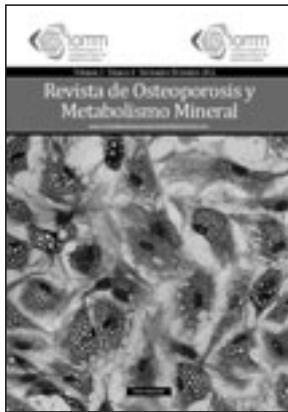
183 Perfil de acción de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis
Neyro Bilbao JL, Palacios Gil-Antuñano S, Cano Sánchez A

189 ARTÍCULO ESPECIAL
Revistas científicas: consideraciones en torno a su devenir
Bojo Canales C

193 CARTA AL DIRECTOR
Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en una población que acude a un Centro de Salud de Tenerife, Islas Canarias
Higueras Linares TH, Martel Martel A, Valdés Bilbao MT, Sosa Henríquez M

Envío de originales:
revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Versión on-line:
<http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>



Nuestra portada

Adipocitos procedentes de la diferenciación de células madre mesenquimales aisladas a partir de médula ósea humana.

Autores:

Antonio Casado Díaz,
Raquel Santiago Mora,
José Manuel Quesada

Comité de Expertos

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

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

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana
José María Limiñana Cañal

137 EDITORIAL

Isoflavones and bone

Cano A

141 ORIGINAL ARTICLES

Changes in bone metabolism markers and ultrasound parameters in postmenopausal women induced by soy isoflavones

García-Martín A, Avilés-Pérez MA, Quesada Charneco M, Jiménez Moleón JJ, Fonollá Joya J, Muñoz-Torres M

149 Usefulness of FRAX® in the study of fractures in the alcoholic patient

González Reimers E, Alvisa Negrín J, Santolaria Fernández F, Martín González MC, Hernández Betancor I, Fernández Rodríguez CM, Pérez Ramírez A, Armas González JF

157 Risk of fracture according to FRAX®, hypovitaminosis D, and quality of life in a population with osteoporotic fracture cared for in primary care: baseline description of the VERFOECAP cohort

Martínez-Laguna D, Arias-Moliz I, Soria A, Estrada-Laza P, Coderch-Aris M, Nogués-Solán X, Prieto-Alhambra D, en representación del grupo de investigación VERFOECAP

165 REVIEWS

Nutrition and osteoporosis. Calcium and vitamin D

Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M

183 Profile of action of denosumab in treatment of osteoporosis

Neyro Bilbao JL, Palacios Gil-Antuñano S, Cano Sánchez A

189 SPECIAL ARTICLE

Scientific journals: considerations regarding their future development

Bojo Canales C

193 LETTER TO THE EDITOR

High prevalence of hypovitaminosis D in a population attending a health centre in Tenerife, Canary Islands

Higuera Linares TH, Martel Martel A, Valdés Bilbao MT, Sosa Henríquez M

Revisores Volumen 3 (2011)

M ^a José Américo García	Fernando Marín Díez
José Antolín Arias	Leonardo Mellivobsky Saidler
José Antonio Blázquez Cabrera	Josefa Montoya García
Javier Calvo Catalá	Rosa Moruno García
Cristina Carbonell Abella	Manuel Muñoz Torres
Santos Castañeda Sanz	José Manuel Olmos Martínez
Bernardino Díaz López	Luis Pérez Edo
Adolfo Díez Pérez	José Manuel Quesada Gómez
Fernando Escobar Jiménez	Enrique Raya Álvarez
Jordi Farrerons Minguella	Luis Rodríguez Arbolea
Juan José García Borrás	Manuel Rodríguez Pérez
Alberto García Vadillo	Manuel Sosa Henríquez
José Luis Hernández Hernández	Carmen Valdés y Llorca
Esteban Jódar Gimeno	

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

Isoflavonas y hueso

Cano A

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Dr Peset - Valencia

Correspondencia: Antonio Cano - Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Dr Peset de Valencia - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia (España)
Correo electrónico: Antonio.Cano@uv.es

La aparición de escalas de predicción de riesgo absoluto de fractura por fragilidad y la consiguiente definición de umbrales de intervención farmacológica, han limitado significativamente el número de mujeres elegibles para tratamiento entre las que viven sus primeros años de posmenopausia. Hay certeza sobre el deterioro que muchas de ellas sufren en cuanto a su metabolismo óseo como consecuencia del brusco hipogonadismo, pero no hay estrategias definidas de uso de fármacos para limitar el fenómeno. En su momento, la terapia hormonal solucionaba este problema, pero la limitación de uso a mujeres con síntomas de entidad suficiente como para afectar la calidad de vida, ha dejado a muchas usuarias sin opción eficaz. Es verdad que los hábitos de vida, singularmente dieta y ejercicio, alivian el problema, pero no acaban de constituirse como solución plenamente satisfactoria. Los avances que se están produciendo en el mecanismo de acción de extractos de plantas, tanto en formas moleculares puras preparadas con calidad igual a la de medicamentos (EFP, especialidad farmacéutica publicitaria), o alimentos en los que se encuentran a concentraciones suficientes (alimentos funcionales), están abriendo algunas expectativas. Se ha progresado significativamente en el conocimiento de los mecanismos moleculares de muchas de estas sustancias, singularmente de las isoflavonas. Aunque con diferencias entre sus componentes, sabemos que son capaces de activar receptores de estrógenos, particularmente la isoforma β , y que ello es seguido de puesta en marcha de distintas vías de señalización en diversos modelos experimentales, fundamentalmente

celulares. La cuestión fundamental, sin embargo, es cuál es su trascendencia real en la clínica.

A este nivel, las evidencias son más limitadas y, hasta la fecha, aún confusas. Por un lado está la asignatura pendiente de los síntomas, donde hay pocos estudios clínicos de calidad, y los que hay presentan dificultades derivadas de la inclusión de grupos con número bajo de participantes o de otros inconvenientes de índole metodológica. Por otro, está la cuestión de su eventual eficacia como limitantes en enfermedades crónicas que de una forma más o menos clara presentan raíces en el hipogonadismo, tales como la enfermedad cardiovascular o la osteoporosis. Las cuestiones relativas a la primera han sido recientemente revisadas¹, y respecto a la segunda, es particularmente bienvenido el artículo de García-Martín y cols. en este número². Con un grupo control y un diseño aleatorizado y a doble ciego, los autores concluyen que tras un año de seguimiento la suplementación con 50 mg/día de isoflavonas mejora parámetros óseos evaluados por ultrasonografía. Hay cambios favorables globales en algunos de los marcadores de metabolismo óseo evaluados, si bien sin diferencias entre ambos grupos. Tal vez la inclusión de un mayor número de casos habría llegado a desvelar una supuesta ventaja de las isoflavonas. Resulta curioso que la intervención se asocia a un descenso en osteoprotegerina (OPG). Este hallazgo es contrario a lo publicado por otros grupos³, y *a priori*, en oposición a la protección objetivada en los parámetros ultrasonográficos. Por ello, no es descartable que este dato tenga más valor si cabe, habida cuenta de la procedencia tan variada de la OPG, y de su creciente valor como biomarcador de enfermedad cardiovascular, como bien acaba de revisar el mismo grupo⁴.

La revisión de la literatura sobre acciones de las isoflavonas en hueso, sin embargo, muestra que se trata de un campo donde hay importantes discrepancias. Por ejemplo, un reciente ensayo clínico no ha encontrado efecto de protección ósea en mujeres que tomaron tabletas conteniendo 200 mg de isoflavonas durante dos años⁵, y en el mismo sentido concluyó un meta-análisis que examinó la acción sobre densidad mineral ósea⁶. Sin embargo, otro meta-análisis encontró protección, si bien reducida⁷. También a nivel de marcadores bioquímicos de metabolismo óseo un meta-análisis reciente ha encontrado una leve acción protectora sobre la resorción⁸. Hay, finalmente, muy poca información sobre efecto a nivel de parámetros ultrasonográficos, y también en esto el valor del estudio de García-Martín debe destacarse.

¿Cómo alcanzar alguna luz en este aparentemente intrincado camino? Evidentemente, se necesita más investigación clínica, pero no parece una labor sencilla por una serie de condiciones particulares de este tipo de preparados.

Por un lado, está la gran variedad de moléculas y las diferencias entre sus efectos, incluyendo la capacidad metabólica individual. No es lo mismo, entre las isoflavonas, la genisteína que, por ejemplo, la biochanina A. En cuanto a la metabolización individual, es también importante señalar que el equol, un metabolito de la daidzeína, se genera a partir de la acción de la flora intestinal, pero sólo de ciertos individuos. No hay cifras exactas, pero se calcula que entre el 35%-50% de los individuos son capaces de producirlo. Esto añade un factor importante de variabilidad a los resultados de las actuaciones terapéuticas, pues el equol está considerado como una de las isoflavonas de mayor potencia. En este terreno, hubiera sido bienvenido que el estudio de García-Martín² hubiera detallado la mezcla de isoflavonas utilizadas.

Por otro lado, está el umbral de respuesta. Un meta-análisis que examinó la acción sobre síntomas vasomotores encontró una clara acción dosis-dependiente en un intervalo que llegaba hasta 160 mg/día de isoflavonas, con un umbral aceptable a nivel de aproximadamente 80 mg/día⁹. También hay diferencias entre isoflavonas purificadas y proteína de soja, al menos en el campo de la protec-

ción cardiovascular, como ha puesto de manifiesto el análisis de la *American Heart Association*¹⁰.

En conclusión, por tanto, éste es un campo prometedor, pero requiere que en él se imponga orden. Hay que aclarar qué isoflavonas, si purificadas o no, a qué dosis y, probablemente, qué tipo de usuaria consigue, o no, algún efecto de protección. Los estudios como el de García Martín son particularmente bienvenidos, pues su buen diseño contribuye a acumular más evidencias.

Bibliografía

1. Cano A, García-Pérez MA, Tarín JJ. Isoflavones and cardiovascular disease. *Maturitas* 2010;67:219-26.
2. García-Martín A, Avilés-Pérez MA, Quesada Charneco M, Jiménez Moleón JJ, Fonollá Joya J, Muñoz-Torres M. Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasónicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;4:141-46.
3. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration. *J Bone Miner Res* 2008;23:715-20.
4. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Muñoz-Torres M. Cardiovascular disease and bone metabolism. *Endocrinol Nutr* 2011;58:353-9.
5. Lewis S, Strickman-Stein N, Ganjel-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double blind trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1363-9.
6. Liu J, Ho SC, Su YX, Chen WQ, Zhang CX, Chen YM. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009;44:948-53.
7. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57-64.
8. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010;47:413-23.
9. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006;55:203-11.
10. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034-44.

García-Martín A¹, Avilés-Pérez MA¹, Quesada Charneco M¹, Jiménez Moleón JJ², Fonollá Joya J³, Muñoz-Torres M¹

¹ Servicio Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

² Departamento de Epidemiología y Medicina Preventiva - Facultad de Medicina de Granada - Granada

³ Departamento de Investigación - Puleva Biotech - Granada

Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasónicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja

Correspondencia: Antonia García-Martín - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Avda. Dr. Oloriz, 16 - 18012 Granada (España)
Correo electrónico: garciamartin_r@hotmail.com

Fecha de recepción: 18/01/2011

Fecha de aceptación: 14/05/2011

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

Resumen

Introducción: Los resultados de los trabajos publicados sobre el papel de las isoflavonas en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica son contradictorios. El objetivo de nuestro estudio es evaluar los efectos de la intervención nutricional con un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja sobre el metabolismo óseo en mujeres postmenopáusicas españolas.

Sujetos y método: Estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego, realizado en 99 mujeres postmenopáusicas que fueron distribuidas en dos grupos: el grupo S (n=48), con consumo de un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja (50 mg/día), y el grupo C (n=51), con consumo de un producto lácteo control durante 12 meses. Se evaluaron basalmente y al año parámetros hormonales y marcadores del metabolismo óseo. Se utilizó ultrasonido del calcáneo (QUS, Hologic Sahara®, Carolina del Norte, EE.UU.) como técnica de evaluación de masa ósea.

Resultados: A los 12 meses, se produjo un descenso en los niveles séricos de fosfatasa ácida tartrato resistente y osteoprotegerina ($2,18 \pm 0,8$ vs. $1,76 \pm 0,54$ U/l, $p < 0,001$, y $5,21 \pm 3,36$ vs. $3,89 \pm 1,47$ pmol/L, $p = 0,007$, respectivamente) y un aumento de 25-OH-vitamina D ($24,48 \pm 9,85$ vs. $28,18 \pm 10,45$ ng/ml, $p < 0,001$), sin diferencias entre ambos grupos. No hubo cambios significativos en los parámetros hormonales y el resto de marcadores óseos. En cuanto al QUS, en la muestra total hubo un aumento de velocidad del sonido [SOS] ($1517,86 \pm 38,13$ vs. $1525,11 \pm 35,6$ m/s, $p = 0,036$), QUI ($76,37 \pm 19,87$ vs. $80,82 \pm 18,26$, $p = 0,012$), densidad mineral ósea estimada [Est. DMO] ($0,408 \pm 0,13$ vs. $0,435 \pm 0,12$ g/cm², $p = 0,013$) y T-score ($-1,55 \pm 1,12$ vs. $-1,31 \pm 1,03$, $p = 0,019$). En el grupo S se produjeron cambios positivos en QUI ($74,37 \pm 18,87$ vs. $78,83 \pm 13,68$, $p = 0,032$) y Est. DMO ($0,397 \pm 0,12$ vs. $0,423 \pm 0,09$ g/cm², $p = 0,04$), mientras que el grupo C no hubo diferencias significativas.

Conclusiones: El consumo diario de estos productos lácteos aumenta los niveles de 25-OH-vitamina D y supone un descenso de los marcadores del metabolismo óseo. La dieta rica en isoflavonas de soja puede ser una opción como medida preventiva de los efectos óseos de la menopausia.

Palabras clave: isoflavonas de soja, metabolismo óseo, postmenopausia.

Changes in bone metabolism markers and ultrasound parameters in postmenopausal women induced by soy isoflavones

Summary

Introduction: The results of the works published on the role of isoflavones in the prevention of postmenopausal osteoporosis are contradictory. The objective of our study is to evaluate the effects of nutritional intervention with a milk product enriched with soy isoflavones on bone metabolism in Spanish postmenopausal women.

Subjects and methods: A randomised controlled double blind trial was carried out in 99 postmenopausal women who were allocated to two groups: group S (n=48), with a consumption of a milk product enriched with soy isoflavones (50mg/day), and group C (n=51), with a consumption of a control milk product over 12 months. Hormone parameters and markers for bone metabolism were assessed at the baseline and at one year. Ultrasound of the calcaneum (QUS, Hologic Sahara®, North Carolina, US.) was used as the evaluation tool for bone mass.

Results: At 12 months, a decrease in blood levels of tartrate-resistant acid phosphatase and osteoprotegerin occurred (2.18 ± 0.8 vs 1.76 ± 0.54 U/l, $p < 0.001$, and 5.21 ± 3.36 vs 3.89 ± 1.47 pmol/L, $p = 0.007$, respectively), as well as an increase in 25-OH-vitamin D (24.48 ± 9.85 vs 28.18 ± 10.45 ng/ml, $p < 0.001$) with no differences between the groups. There were no significant changes in hormone parameters and the rest of the bone markers. In terms of the QUS, in the total sample there was an increase in the sound velocity [SOS] (1517.86 ± 38.13 vs 1525.11 ± 35.6 m/s, $p = 0.036$), QUI (76.37 ± 19.87 vs 80.82 ± 18.26 , $p = 0.012$), estimated bone mineral density [Est. BMD] (0.408 ± 0.13 vs 0.435 ± 0.12 g/cm², $p = 0.013$) and T-score (-1.55 ± 1.12 vs -1.31 ± 1.03 , $p = 0.019$). In group S, positive changes occurred in QUI (74.37 ± 18.87 vs 78.83 ± 13.68 , $p = 0.032$) and Est. BMD (0.397 ± 0.12 vs 0.423 ± 0.09 g/cm², $p = 0.04$), whilst in group C there were no significant differences.

Conclusions: The daily consumption of these milk products increases levels of 25-OH-vitamin D and results in a decrease in markers for bone metabolism. A diet rich in soy isoflavones may be an option as a preventative measure against the effects of the menopause on bone.

Key words: soy isoflavones, bone metabolism, postmenopausal.

Introducción

Los períodos peri y posmenopáusicos constituyen un estado fisiológico caracterizado por el cese de la secreción hormonal ovárica, dando lugar a importantes cambios fisiológicos y psicosociales en la vida de la mujer¹.

Ante los efectos adversos de la terapia hormonal sustitutiva, se ha incrementado el interés por medidas alternativas para mejorar los síntomas menopáusicos y prevenir sus complicaciones a largo plazo. Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos que estructural y/o funcionalmente se relacionan con los estrógenos placentarios u ováricos, y pueden tener efectos antagonistas, agonistas o parciales sobre el receptor estrogénico. Las isoflavonas son los fitoestrógenos más activos, destacando los que se encuentran en la soja.

Debido a esta similitud con el estradiol, la acción de los fitoestrógenos está mediada por los receptores estrogénicos (RE) α y β . La distribución tisular de los mismos es diferente, por lo que la acción de sus ligandos naturales o sintéticos tiene efectos específicos en cada tejido. Las isoflavonas tienen mayor afinidad por los RE β . Este hallazgo ha sido propuesto para explicar la baja incidencia de efectos clínicos asociados a la menopausia en países con alto consumo de fitoestrógenos. Asimismo,

se obtienen menores efectos estimulantes en mama y endometrio comparados con 17 β -estradiol, que desencadena la vía transcripcional RE α ².

Teniendo en cuenta estos datos, los alimentos enriquecidos con isoflavonas de soja podrían considerarse "alimentos funcionales" al incluir un componente que proporciona un beneficio fisiológico específico, además del puramente nutricional, y que suponen una mejora del estado de salud y contribuyen a reducir el riesgo de desarrollar enfermedades³.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar los efectos de la intervención nutricional con un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja sobre el metabolismo óseo en mujeres postmenopáusicas españolas.

Sujetos y métodos

El estudio nutricional se llevó a cabo con un diseño aleatorizado, controlado y doble ciego. Las participantes se reclutaron en la Consulta de Endocrinología del Centro de Especialidades del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Todas firmaron el consentimiento informado para su inclusión. El estudio se realizó con la aprobación del Comité Ético del hospital, y se ajustó a las directrices pertinentes para la investigación en humanos.

Se seleccionaron 99 mujeres postmenopáusicas entre 45 y 65 años con amenorrea fisiológica de al menos un año de evolución. Se excluyeron pacientes con: enfermedades cardiorrespiratorias, renales, hepáticas o gastrointestinales graves; antecedente de patología metabólica ósea o causas secundarias de osteoporosis; cualquier tratamiento farmacológico hormonal o que afectara a la masa ósea o el metabolismo de la vitamina D, incluidos los suplementos de calcio y/o vitamina D.

Las participantes se distribuyeron por muestreo aleatorizado en dos grupos: el grupo S, de 48 mujeres, que consumió el producto lácteo enriquecido con isoflavonas, y el grupo C, de 51 mujeres, que consumió un producto lácteo control. La cantidad diaria consumida de ambos productos fue de 500 ml durante 12 meses; en el grupo S la cantidad diaria de isoflavonas administrada fue de 50 mg diarios (tabla 1).

Al inicio del estudio se recogieron datos epidemiológicos de edad, tiempo de evolución de menopausia, hábito tabáquico y consumo de alcohol, y se realizó una exploración física básica determinando el índice de masa corporal (IMC) y las cifras tensionales sistólica (PAS) y diastólica (PAD).

Se realizaron determinaciones hormonales, bioquímicas y de marcadores del remodelado óseo basalmente y a los 12 meses. Los datos hormonales analizados fueron: hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y 17β-estradiol. Asimismo se midieron los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, parathormona, 25-OH-vitamina D y osteoprotegerina (OPG, ELISA BI-20402, BIO-MEDICA-GRUPPE. Wien, Austria). Los marcadores del remodelado óseo de formación recogidos fueron osteocalcina (OC, inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, analizador Elecsys, Roche Diagnostics, IN) y fosfatasa alcalina ósea (FAO, ELISA, Tandem-R Ostase TM, Hybritech Europe, Liège, Bélgica). Los marcadores de resorción incluidos fueron fosfatasa ácida tartrato resistente 5β (TRAP5β, colorimetría, Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH) y telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX, inmunoensayo enzimático, analizador Elecsys CrossLaps, Roche Diagnostics SL, Barcelona, España).

Al inicio del estudio y a los 12 meses se realizó una estimación de la masa ósea utilizando ultrasonografía de calcáneo (QUS, Hologic® Sahara® Waltham, NC, USA). Los parámetros proporcionados son: velocidad del sonido (SOS, *speed of sound*), coeficiente de atenuación (BUA, *broadband ultrasound attenuation*), QUI [QUI = 0,41(SOS) + 0,41(BUA) - 571] y densidad mineral ósea estimada [Est. DMO = 0,002592 × (BUA+SOS) - 3,687 g/cm³]. Las determinaciones se efectuaron en el pie dominante en condiciones estandarizadas por los fabricantes ^{4,5}.

El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 15.0. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar (DE) y las dicotómicas como porcentaje. La normalidad de las variables se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró estadísticamente significativo

Tabla 1. Contenido nutricional de los productos lácteos empleados en el estudio

Composición 500 ml	Grupo C	Grupo S
Valor energético (Kcal)	232	266
Proteínas (g)	15,4	19,7
Hidratos de carbono (g)	23,6	29
Grasas (g)	8,6	8
Vitamina A (UI)	3.000	3.000
Vitamina D (UI)	152	148,8
Vitamina B12 (µg)	1,9	2,1
Calcio (ng)	600	800
Fósforo (ng)	600	630
Isoflavonas soja (mg)	---	50

un valor de p<0,05. Para la comparación de variables cualitativas se usó el test de Chi-Cuadrado. En las variables cuantitativas, se utilizó el test de comparación de medias t-student para muestras independientes (diferencias intergrupos) y muestras apareadas (diferencias intragrupos).

Resultados

Características epidemiológicas

La edad media fue de 55,8 años (DE=6,9) con un tiempo medio de evolución de menopausia de 3,9 años (DE=4,1). El 76,8% no consumía alcohol y el 79,8% no fumaba. El IMC medio fue 28,35 kg/m² (DE= 4,67); la PAS media, 126 mmHg (DE=18) y la PAD, 79 mmHg (DE=11). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Grupo C frente a Grupo S) en el tiempo de evolución de menopausia: 5,8 años (DE=3,7) frente 7,9 años (DE=4,2), p=0,008.

Evolución de marcadores de metabolismo óseo

En la tabla 2 se especifican los marcadores del metabolismo óseo en la población de estudio a lo largo del periodo de seguimiento.

En la muestra total, se produjo un aumento de la concentración plasmática de 25-OH-vitamina D (p<0,001). Asimismo, disminuyeron la OPG (p=0,007) y la TRAP (p<0,001). En el grupo C destacó el aumento de la concentración plasmática de 25-OH-vitamina D (p=0,023). Se produjo un descenso de OPG (p=0,05) y TRAP (p=0,001). En el grupo S también hubo un incremento de la concentración plasmática de 25-OH-vitamina D (p=0,001) y un descenso de OPG (p=0,037) y TRAP (p<0,001). Entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de determinaciones.

Tabla 2. Evolución de marcadores de metabolismo óseo

		0 meses media (DE)	12 meses media (DE)	P
Calcio (mg/dl)	Total	9,25 (0,33)	9,17 (0,33)	0,388
	Grupo C	9,22 (0,32)	9,14 (0,35)	0,095
	Grupo S	9,29 (0,34)	9,37 (0,43)	0,336
Fósforo (mg/dl)	Total	3,37 (0,45)	3,60 (0,43)	0,219
	Grupo C	3,4 (0,39)	3,6 (0,44)	0,776
	Grupo S	3,35 (0,5)	3,61 (0,97)	0,098
PTH intacta (pg/ml)	Total	47,22 (16,84)	45,91 (16,51)	0,16
	Grupo C	47,83 (15,98)	47,27 (15,71)	0,582
	Grupo S	46,58 (17,86)	44,45 (17,39)	0,118
25-OH-vitamina D (ng/ml)	Total	24,48 (9,85)	28,18 (10,45)	<0,001*
	Grupo C	23,56 (10,16)	26,48 (10,69)	0,023*
	Grupo S	25,46 (9,51)	29,91 (10,02)	0,001*
OPG (pmol/L)	Total	5,21 (3,36)	3,89 (1,47)	0,007*
	Grupo C	5,68 (4,05)	4,1 (1,83)	0,05*
	Grupo S	4,72 (2,35)	3,69 (0,95)	0,037*
OC (ng/ml)	Total	15,46 (7,1)	17,13 (7,36)	0,096
	Grupo C	14,46 (7,15)	16,21 (6,84)	0,803
	Grupo S	16,31 (7,02)	18,1 (7,82)	0,083
FAO (µg/ml)	Total	15,47 (9,25)	16,03 (6,43)	0,068
	Grupo C	15,52 (11,63)	15,51 (7,01)	0,946
	Grupo S	15,42 (5,86)	16,59 (5,76)	0,092
TRAP5β (U/l)	Total	2,18 (0,8)	1,76 (0,54)	<0,001*
	Grupo C	2,15 (0,81)	1,74 (0,5)	0,001*
	Grupo S	2,21 (0,79)	1,78 (0,59)	<0,001*
CTX (ng/ml)	Total	0,47 (0,21)	0,42 (0,2)	0,064
	Grupo C	0,44 (0,19)	0,41 (0,19)	0,122
	Grupo S	0,52 (0,22)	0,42 (0,23)	0,335

PTH intacta: parathormona intacta; OPG: osteoprotegerina; OC: osteocalcina; FAO: fosfatasa alcalina ósea; TRAP5β: fosfatasa ácida tartrato resistente 5β; CTX: telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo 1.

*p: diferencias estadísticamente significativas intragrupo (p<0,05)

Evolución de masa ósea estimada por ultrasonografía de calcáneo

En la tabla 3 y la figura 1 se muestran los parámetros medidos mediante QUS.

En la muestra total se produjo un incremento significativo de SOS (p=0,036), QUI (p=0,012), DMO estimada (p=0,013) y T-score (p=0,019) entre el inicio y los 12 meses del estudio. En el grupo C estos cambios no fueron significativos, mientras que en el grupo S existieron cambios favorables en el QUI (p=0,032) y la DMO estimada (p=0,04). Entre ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

Uno de los problemas centrales relacionados con los alimentos funcionales es establecer una base científica que apoye las propiedades beneficiosas que se atribuyen a sus componentes. Las evidencias epidemiológicas sugieren que el consumo de productos de soja está relacionado con beneficios sobre problemas asociados con la menopausia. En este contexto, nos planteamos evaluar los efectos de la intervención nutricional con un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja sobre el metabolismo óseo en un grupo de mujeres postmenopáusicas españolas. En nuestro estudio, el consumo de isoflavonas de soja supuso cambios favorables en la masa ósea.

La osteoporosis postmenopáusica clínicamente se traduce en un incremento del riesgo de fractura, y constituye un problema de salud pública⁶. La observación de que las mujeres del sureste asiático manifiestan una menor incidencia de osteoporosis propició la hipótesis de que los fitoestrógenos de la soja podrían ser una alternativa para prevenir la pérdida de masa ósea asociada a la menopausia.

El papel de los estrógenos *in vitro* es la inhibición del desarrollo de los osteoclastos, favoreciendo su apoptosis por estímulo de la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) por los osteoblastos, además de inhibir la producción de interleucina 6 (IL-6), el principal estímulo para la resorción. Previenen también la apoptosis osteoblástica. La deficiencia estrogénica incrementa además la apoptosis de los osteocitos, lo que altera la función mecanosensora del sistema canalicular de reparación de microdaños, contribuyendo a la fragilidad ósea⁷. El mecanismo de acción por el que las isoflavonas protegen frente a la pérdida ósea no es del todo conocido, sugiriéndose que modulan el sistema Osteoprotegerina/ligando de receptor activador para el factor nuclear κB (OPG/RANKL). Con la deficiencia estrogénica la producción de OPG baja y existe una respuesta energética de los precursores del osteoclasto al RANKL⁸. Las isoflavonas, y concretamente las genisteínas, estimulan la actividad de la osteoprotegerina. Esta actividad moderada puede ser suficiente para estimular la formación ósea^{9,10}.

Los estudios clínicos realizados son muy variables en cuanto a su diseño, teniendo en cuenta la duración de la suplementación, las dosis prescrita y recibida, las fuentes de soja utilizada o las características epidemiológicas de la población. En un metaanálisis que revisó diez ensayos clínicos se concluyó que la intervención nutricional con isoflavonas puede atenuar la pérdida ósea en columna de mujeres postmenopáusicas¹¹, coincidiendo con los hallazgos de Marini y cols. que comprobaron cómo el tratamiento durante dos años con genisteína tuvo efectos positivos en la DMO de mujeres postmenopáusicas con osteopenia¹². El estudio del efecto sobre ultrasonidos de calcáneo obtuvo resultados similares¹³. No obstante, a pesar de los resultados favorables también existen trabajos donde no se evidencian cambios¹⁴. Un reciente estudio de intervención en mujeres premenopáusicas que evaluó el estatus de diversos iones, marcadores del metabolismo óseo y función tiroidea, no encontró diferencias en estos parámetros tras la incorporación en la dieta durante diez semanas de isoflavonas de soja¹⁵.

Se puede afirmar que, aunque hay algunas evidencias experimentales que sugieren una relación entre el consumo de isoflavonas y la mejora de las condiciones óseas, éstas se consideran poco concluyentes¹⁶.

Tabla 3. Evolución de masa ósea estimada por QUS

		0 meses media (DE)	12 meses media (DE)	P
SOS (m/s)	Total	1517,86 (38,13)	1525,11 (35,6)	0,036*
	Grupo C	1520,2 (40,9)	1527,72 (42,51)	0,161
	Grupo S	1515,66 (35,59)	1522,66 (27,85)	0,120
BUA (dB/MHZ)	Total	61,6 (15,71)	64,38 (14,99)	0,057
	Grupo C	63,29 (15,73)	67,21 (16,89)	0,180
	Grupo S	60,18 (15,68)	61,72 (12,58)	0,182
QUI	Total	76,37 (19,87)	80,82 (18,26)	0,012*
	Grupo C	78,5 (20,87)	82,94 (22,1)	0,143
	Grupo S	74,37 (18,87)	78,84 (13,68)	0,032*
DMO (g/cm ²)	Total	0,407 (0,13)	0,435 (0,12)	0,013*
	Grupo C	0,419 (0,13)	0,449 (0,14)	0,135
	Grupo S	0,397 (0,12)	0,423 (0,09)	0,040*
T-score	Total	-1,55 (1,12)	-1,31 (1,03)	0,019*
	Grupo C	-1,44 (1,17)	-1,19 (1,25)	0,144
	Grupo S	-1,64 (1,07)	-1,43 (0,79)	0,056

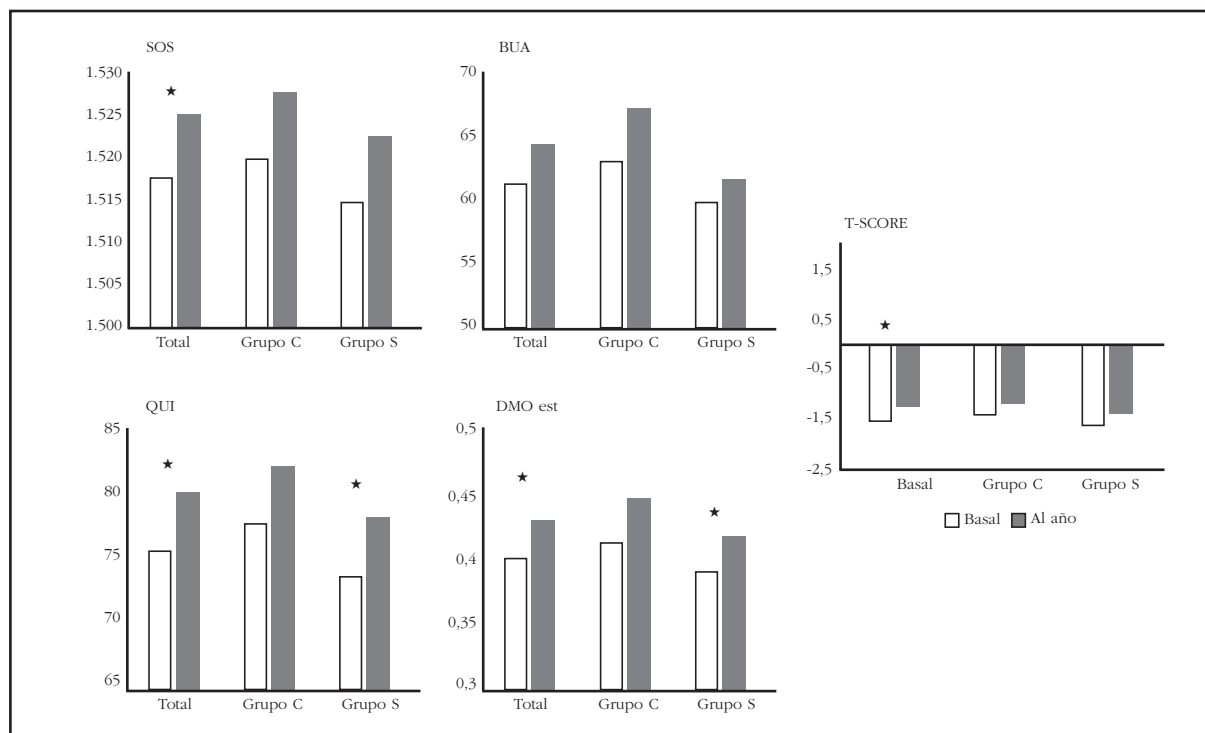
QUS: ultrasonidos de calcáneo; SOS: *speed of sound*, velocidad del sonido; BUA: *broadband ultrasound attenuation*, coeficiente de atenuación; QUI= 0,41 (SOS) + 0,41 (BUA) - 571; DMO: densidad mineral ósea estimada [Est. DMO=0,002592 × (BUA+SOS)-3,687, g/cm²].

*p: diferencias estadísticamente significativas intragrupo (p<0,05)

En relación a nuestros resultados, se produjo un descenso de las concentraciones séricas de TRAP y OPG y un aumento de los niveles de vitamina D sin diferencias entre grupos, que puede explicarse por el contenido en calcio y 25-OH-vitamina D de los preparados lácteos utilizados. En lo que respecta a la evaluación de masa ósea mediante ultrasonografía de calcáneo, se observó un incremento global de todos los parámetros al año de seguimiento, aunque destacando de forma significativa los cambios en el QUI y la DMO estimada del grupo con consumo de isoflavonas de soja.

Nuestro trabajo adolece de algunas limitaciones metodológicas que no permiten asegurar que las diferencias encontradas sean sólo debidas a la suplementación con isoflavonas de soja. No obstante, los modelos de contraste de hipótesis de una sola vía utilizados son válidos como método estadístico de comparación de grupos.

Figura 1. Cambios en parámetros de ultrasonido de calcáneo (QUS)



QUS: ultrasonidos de calcáneo; SOS: *speed of sound*, velocidad del sonido; BUA: *broadband ultrasound attenuation*, coeficiente de atenuación; QUI= 0.41 (SOS) + 0.41 (BUA) – 571; DMO: densidad mineral ósea estimada [Est. $DMO=0.002592 \times (BUA+SOS)-3.687$, g/cm³].

*p: diferencias estadísticamente significativas intragrupo (p<0,05)

En conclusión, el consumo diario de estos productos lácteos aumenta los niveles de 25-OH-vitamina D y supone un descenso de los marcadores de remodelado óseo. La dieta rica en isoflavonas de soja puede ser una opción como medida preventiva de los efectos óseos de la menopausia.

Conflicto de intereses: JFC pertenece al Departamento de de Investigación de Puleva Biotech. Granada. España.

Bibliografía

- Martin KA, Manson J. Approach to the patients with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4567-75.
- Lorraine A, Fitzpatrick MD. Phytoestrogens-mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:233-52.
- De Luis DA, Pérez Castrillón JL, Aller R, Culebras J. Influencia del consumo de soja sobre la masa ósea. *An Med Interna* 2007;24:361-4.
- López-Rodríguez F, Mezquita-Raya P, de Dios Luna J, Escobar-Jiménez F, Muñoz-Torres M. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit. *Bone* 2003;32:571-8.
- Sosa Henríquez M, Saavedra SP, Alegre López J, Gómez Alonso C, González Macías J, Guañabens Gay N, et al. Prevalencia de osteoporosis en la población española por ultrasonografía de calcáneo en función del criterio diagnóstico utilizado. Datos del estudio GIUMO. *Rev Clin Esp* 2003;203:329-33.
- Muñoz-Torres M, Alonso G et al. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinol Nutr* 2003;50:1-7.
- Dempster DW. The pathophysiology of bone loss. *Clin Geriatr Med* 2003;19:259-74.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279-302.
- Morris C, Thorpe J, Ambrosio L, Santin M. The soybean isoflavone genistein induces differentiation of MG63 human osteosarcoma osteoblasts. *J Nutr* 2006;36:1166-70.
- Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G. Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor kappa_l ligand osteoprotegerin system in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:188-92.
- Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavones intake increases bone mineral density of menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57-64.
- Marini H, Manutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein of bone metabolism in osteopenic postmenopausal women. *Ann Inter Med* 2007;146:839-47.
- Atteritano M, Mazzaferro S, Frisina A, Cannata ML, Bitto A, D'Anna R, et al. Genestein effects on quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009;20:1947-54.
- Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2000;11:721-4.
- Zhou Y, Alekel DL, Dixon PM, Messina M, Reddy MB. The effect of soy food intake on mineral status in premenopausal women. *J Womens Health* 2011 Apr 12. [Epub ahead of print].
- Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, et al. Critical review of health effects of soybean phytoestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006;65:76-92.

González Reimers E, Alvisa Negrín J, Santolaria Fernández F, Martín González MC, Hernández Betancor I, Fernández Rodríguez CM, Pérez Ramírez A, Armas González JF

Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario de Canarias - Universidad de La Laguna - Tenerife - Islas Canarias

Utilidad del FRAX[®] en el estudio de las fracturas en el paciente alcohólico

Correspondencia: Emilio González Reimers - Universidad de La Laguna - Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario de Canarias - c/Ofra, s/n - Tenerife 38320 - Islas Canarias (España)
Correo electrónico: egonrey@ull.es

Fecha de recepción: 15/06/2011

Fecha de aceptación: 16/11/2011

Resumen

El FRAX[®] es una herramienta para predecir el riesgo de fractura a largo plazo. Aunque alcoholismo, hepatopatía e índice de masa corporal (IMC) están incluidos como factores de riesgo independientes, en el alcohólico existen otras variables, no incluidas en el FRAX[®], que se asocian a una mayor prevalencia de fractura y/o a una mayor gravedad de la osteopenia. Es por ello pertinente comparar en una población de alcohólicos el poder predictivo de esta herramienta con el de otros parámetros como masa magra, masa grasa, función hepática, y cantidad de consumo de alcohol. Como parte de un proyecto diseñado con el objetivo de estudiar las fracturas incidentes en un colectivo de alcohólicos seguidos durante 10 años, analizamos en este estudio las diferencias del valor del FRAX[®], masa magra, masa grasa, función hepática y cuantificación del consumo de alcohol entre pacientes con o sin fracturas prevalentes. Incluimos 57 alcohólicos varones, mayores de 40 años, bebedores de más de 200 g de alcohol/día durante largo tiempo, en los que se valoró la presencia de fracturas costales (24), vertebrales (13) o cualquier fractura (32) siguiendo criterios clínicos y radiológicos. El índice FRAX[®] para calcular el riesgo absoluto de fractura (presentes en 32 pacientes) era marcadamente superior al de otras variables, pero también había diferencias en el IMC, la masa grasa total, la masa grasa a nivel de ambos brazos y el tiempo de consumo de alcohol. En relación con las fracturas vertebrales, sólo hubo diferencias significativas con los años de consumo de alcohol, y en relación con la fractura costal, de nuevo la masa grasa total y la grasa a nivel de brazo derecho, pero no el FRAX[®], mostraban diferencias significativas entre aquéllos pacientes con fractura y sin fractura. Por lo tanto, es posible que a la hora de predecir las fracturas incidentes en el alcohólico crónico, además del FRAX[®], deban considerarse otros factores como masa grasa y duración del consumo de alcohol.

Palabras clave: *índice FRAX[®], alcoholismo, fracturas, osteopenia, composición corporal, osteoporosis.*

Usefulness of FRAX® in the study of fractures in the alcoholic patient

Summary

FRAX® index is a prognostic tool to assess the risk of osteoporotic fracture. Although ethanol ingestion, liver disease and body mass index are considered independent prognostic factors in the FRAX® score, we have observed that in chronic alcoholics there are several variables not included in the FRAX® index, which show a relation with prevalent fractures and/or low BMD. Therefore, in this study we compare the relation of FRAX® index with those of other variables, such as lean and fat mass, liver function parameters, and amount of ethanol consumed, with the presence or not of prevalent fractures in 57 chronic alcoholic men, older than 40 years, drinkers of more than 200 g ethanol/day during a long time. We found that FRAX® index was significantly higher among those with any fracture, but the same happened with BMI, total fat amount, and fat amount at arms, as well as total amount of ethanol. The FRAX® index did not show differences among those with or without vertebral fractures, or rib fractures. Patients with rib fractures showed differences in total fat amount and right arm fat amount when compared with patients without rib fractures. Therefore, these results suggest that in the alcoholic, other variables, such as amount of ethanol consumed and fat mass, should be considered, in addition to FRAX®, in the prediction of fractures.

Key words: *FRAX® index, alcoholism, bone alterations, fractures, osteopenia, body composition.*

Introducción

El paciente alcohólico está expuesto a un mayor riesgo de fracturas, debido fundamentalmente a dos factores: por una parte, a la disminución de masa ósea, fenómeno multifactorial, en el que influyen muchos mecanismos, tales como el propio alcohol¹⁻⁵, la malnutrición asociada^{6,7}, la eventual hepatopatía⁸, la alteración hormonal secundaria tanto al alcohol como a la hepatopatía, y el posible efecto de las citocinas proinflamatorias; por otro lado, el tipo de vida del alcohólico, que expone a estos pacientes a caídas y traumatismos que contribuyen a estas fracturas⁹. Hoy disponemos de herramientas clínicas que nos permiten predecir el riesgo de fractura de forma prospectiva. Un de ellas, actualmente en boga, es el FRAX®, un índice que incluye variables como el índice de masa corporal (IMC), la densidad mineral ósea (DMO), la edad, el antecedente de fractura, el antecedente familiar de fractura, el propio alcohol, entidades asociadas a osteoporosis como el hipogonadismo –que también afecta al alcohólico–, los corticoides, la hepatopatía, y otros¹⁰. Sin embargo, en estudios previos hemos visto que la masa ósea en el alcohólico está relacionada con la masa magra y la masa grasa^{6,11}, y que diversas citocinas, al actuar sobre el sistema del receptor activador para el factor nuclear κ B (*Receptor Activator for Nuclear Factor κ B* o RANK) y su ligando RANKL¹², pueden jugar también un papel patogénico. Además, otras variables, como la vitamina D⁷, pueden influir en las fracturas, al igual que ciertas características del entorno social y personal del alcohólico, que condicionan el estilo de vida y el riesgo de traumatismo y fractura. Ninguno de estos parámetros está directamente recogido en

el FRAX®, por lo que es pertinente comparar el valor de esta herramienta con el de las variables citadas, y analizar si masa magra, masa grasa, función hepática, cantidad de consumo de alcohol, o FRAX®, se asocian más estrechamente a la presencia de fractura en el paciente alcohólico, en un corte transversal de una población con un cierto número de fracturas prevalentes. Este es el objetivo del presente trabajo, parte de un diseño prospectivo más amplio destinado a analizar el valor relativo de los citados parámetros en el diagnóstico de las fracturas incidentes en el mismo colectivo de alcohólicos seguidos a largo plazo.

Pacientes y métodos

Previo consentimiento informado, se incluyeron 57 pacientes varones mayores de 40 años ingresados consecutivamente en el Servicio de Medicina Interna de nuestro Centro por problemas orgánicos relacionados con el consumo excesivo de alcohol, bebedores de grandes cantidades de alcohol (210 ± 90 g/día) durante 31 ± 9 años, adaptándonos de esta forma a los criterios del FRAX®, diseñado para evaluar el riesgo de fractura en individuos mayores de 40 años. Los pacientes incluidos en este estudio tenían importantes secuelas del consumo crónico de alcohol: treinta y tres eran cirróticos, 8 tenían neoplasias, y 22 de ellos fallecieron en un plazo de 18 meses (rango intercuartílico 11-56 meses) después de la inclusión en el estudio.

A estos pacientes les realizamos radiografía (Rx) de tórax posteroanterior (PA) y lateral (L) en las que valoramos la presencia de fracturas costales, mientras que en la Rx lateral buscamos fracturas vertebrales dorsales aplicando criterios morfo-

Tabla 1. Diferencias entre pacientes con y sin fractura (se incluye cualquier tipo de fractura)

	Con fractura (n=32)	Sin fractura (n=24)	T (Z); p
Edad (años)	53,94 ± 8,81	54,21 ± 11,03	T=0,10 ; NS
Índice de masa corporal	24,79 ± 3,23	27,05 ± 4,29	T=2,04; p=0,047
Índice FRAX®	4,14 ± 2,27	2,30 ± 1,28	T=3,7; p<0,001
Ingesta diaria alcohol (g)	214 ± 88	203 ± 98	T=0,42; NS
Años de consumo	33,03 ± 8,51	28,30 ± 8,01	T=1,98; p=0,053
Vitamin D (pg/ml)	28,00 ± 16,87	31,85 ± 14,23	T=0,79; NS
IGF-1 (ng/ml)	99,7 ± 104,6 47,1 (27,9-183,60)	67,8 ± 44,85 48,3 (32,9-105,0)	Z=0,21; NS
PTH (pg/ml)	90,23 ± 132,01 51,40 (29,83-86,23)	60,62 ± 47,37 49,0 (26,25-82,40)	Z=0,56; NS
Protrombina (%)	75,46 ± 22,13	68,98 ± 27,90	T=0,92; NS
Albúmina (g/dl)	3,29 ± 0,57	3,29 ± 0,82	T=0,03; NS
Bilirrubina (mg/dl)	3,61 ± 3,65 2,5 (1,1-6)	4,43 ± 4,60 2,35 (1,2-5)	Z=0,73; NS
DMO total (g/cm ²)	1,07 ± 0,10	1,08 ± 0,095	T=0,59; NS
T-score cadera total	-1,28 ± 1,09	-0,83 ± 1,10	T=1,52; NS
T-score L2-L4	-1,39 ± 1,15	-1,39 ± 1,16	T=0,38; NS
Masa magra total (g)	50,085 ± 5,145	53,052 ± 7,653	T=1,64; NS
Masa grasa total (g)	17,704 ± 6,620	22,584 ± 9,656	T=2,12; p=0,039

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, y se comparan usando la T de Student (T). Tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov se observó que algunas variables no se ajustaban a una distribución paramétrica. En esos casos, además de media y desviación estándar se proporciona también mediana y, entre paréntesis, rango intercuartílico, y se comparan los dos grupos (con o sin fracturas) mediante la U-de Mann-Whitney (Z)

métricos¹³. A ello añadimos una anamnesis detallada, buscando si habían tenido o no fracturas previas. En algunos casos no se pudo valorar de forma correcta la Rx de tórax. Realizamos igualmente un estudio densitométrico mediante absorciometría de Rayos X de doble energía (DXA) con un densitómetro LUNAR (GE HealthCare), valorando la masa ósea a nivel de distintas regiones del esqueleto (huesos de miembros superiores, miembros inferiores, costillas, columna, pelvis y total), y el T-score en columna lumbar y cadera. A partir de los valores del T-score agrupamos a nuestros pacientes en osteoporóticos, osteopénicos y normales, según los criterios actualmente en uso¹⁴.

Realizamos una valoración nutricional, incluyendo, además de los parámetros densitométricos antes mencionados, una escala de valoración nutricional subjetiva previamente validada, que se basa en la evaluación cualitativa de la masa magra

y masa grasa en abdomen, miembros superiores e inferiores, músculo temporal y bola de Bichat¹⁵. Calculamos el FRAX® en todos los casos¹⁰.

A todos los pacientes les realizamos una analítica rutinaria, que incluía albúmina, actividad de protrombina y bilirrubina sérica, y, además, determinamos IGF-1 (quimioluminiscencia, DPC, Los Angeles, CA, USA), 1-25 dihidroxivitamina D3 (radioinmunoanálisis, Nichols, San Juan de Capistrano, CA, USA), y hormona paratiroidea (PTH, inmunoquimioluminiscencia, Siemens, Munich, Alemania).

Este estudio contó con la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario de Canarias. Forma parte de un diseño prospectivo más amplio destinado a analizar el valor relativo de los citados parámetros en el diagnóstico de las fracturas incidentes en el mismo colectivo de alcohólicos seguidos a largo plazo.

Tabla 2. Pacientes con y sin fractura costal

	Con fractura (n=24)	Sin fractura (n=20)	T (Z); p
Edad (años)	52,96 ± 8,33	54,90 ± 12,15	T=0,63 ; NS
Índice de masa corporal	24,78 ± 3,36	27,04 ± 3,97	T=2,05; p=0,047
Índice FRAX®	3,76 ± 1,93	3,04 ± 2,30	T=1,14; NS
Ingesta diaria de alcohol (g)	217 ± 94	198 ± 96	T=0,68; NS
Años de consumo	31,96 ± 6,57	32,15 ± 11,20	T=0,70; NS
Vitamin D (pg/ml)	26,86 ± 16,07	33,86 ± 15,97	T=1,36; NS
IGF-1 (ng/ml)	108,2 ± 112,5 47,1 (28,4-191,0)	80,6 ± 61,13 53,5 (32,9-118,2)	Z=0,04; NS
PTH (pg/ml)	58,37 ± 44,35 45,60 (28,7-85,4)	82,18 ± 80,93 52,8 (30,55-95,68)	Z=0,85 ; NS
Protrombina (%)	77,69 ± 22,05	71,03 ± 27,44	T=0,79; NS
Albúmina (g/dl)	3,35 ± 0,56	3,28 ± 0,73	T=0,38; NS
Bilirrubina (mg/dl)	3,18 ± 2,42 2,25 (1,23-5)	4,33 ± 4,54 3,20 (1,1-5,6)	Z=0,73; NS
DMO total (g/cm ²)	1,06 ± 0,11	1,07 ± 0,08	T=0,23; NS
T-score cadera total	-1,33 ± 1,10	-0,88 ± 0,86	T=1,49; NS
T-score L2-L4	-1,38 ± 1,25	-1,54 ± 0,87	T=0,19; NS
Masa magra total (g)	50,321 ± 5,201	53,063 ± 8,136	T=1,38; NS
Masa grasa total (g)	17,015 ± 6,250	21,671 ± 8,827	T=2,00; p=0,052

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, y se comparan usando la T de Student (T). Tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov se observó que algunas variables no se ajustaban a una distribución paramétrica. En esos casos, además de media y desviación estándar se proporciona también mediana y, entre paréntesis, rango intercuartílico, y se comparan los dos grupos mediante la U-de Mann-Whitney (Z)

Método estadístico

Calculamos las diferencias existentes entre pacientes con y sin fracturas prevalentes en relación con el índice FRAX®, la masa magra, la masa grasa, la valoración nutricional, y parámetros analíticos relacionados con la función hepática. Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov determinamos si las variables estudiadas se ajustaban o no a una distribución paramétrica. Los tests utilizados para comparar diferencias entre dos grupos fueron la T de Student, y la U de Mann-Whitney en el caso de una distribución no paramétrica de la variable analizada. Para discernir qué variables se relacionaban de forma independiente con el índice FRAX® realizamos análisis multivariante, introduciendo masa magra, masa grasa, edad, protrombina, albúmina, bilirrubina, índice FRAX®, IMC y valoración nutricional subjetiva.

Resultados

Treinta y dos de los 57 pacientes estudiados habían tenido al menos una fractura. En 4 casos esta fractura se relacionó con traumatismos graves (en general accidentes de tráfico): 1 fractura de tibia, otra de tibia y peroné, otra de ambas caderas, otra de vértebras lumbares y costales múltiples. En la Rx de tórax se identificaron 24 fracturas costales antiguas (frente a 20 sin fractura), y en la Rx de columna, 13 (frente a 25). En las tablas 1-3 se resumen los datos de los pacientes con y sin fracturas en los distintos lugares analizados. Como vemos, la masa grasa total era superior en los que no tenían fractura (ni cualquier fractura ni fractura costal), al igual que el IMC y, marginalmente, los pacientes bebedores durante más tiempo tenían también más fracturas. Es llamativo que en ningún caso la DMO total fuera significativamente diferente entre pacientes con y sin fracturas prevalentes.

Tabla 3. Pacientes con y sin fractura vertebral dorsal

	Con fractura (n=13)	Sin fractura (n=25)	T (Z); p
Edad (años)	56,15 ± 9,67	54,48 ± 10,52	T=0,48 ; NS
Índice de masa corporal	27,39 ± 4,09	26,28 ± 3,86	T=0,74; NS
Índice FRAX®	4,17 ± 2,69	2,96 ± 1,67	T=1,71; NS
Ingesta diaria de alcohol (g)	202 ± 130	223 ± 91	T=0,53; NS
Años de consumo	35,77 ± 10,64	29,33 ± 7,43	T=2,08; p=0,046
Vitamin D (pg/ml)	30,30 ± 18,70	34,14 ± 18,64	T=0,56; NS
IGF-1 (ng/ml)	89,1 ± 74,8 53,5 (33,8-152,1)	81,7 ± 99,0 46,9 (30,4-91,2)	Z=0,53; NS
PTH (pg/ml)	82,45 ± 93,32 55,10 (27,02-93,05)	99,99 ± 143,18 55,0 (42,25-92,20)	Z=0,62; NS
Protrombina (%)	74,00 ± 24,47	70,91 ± 21,14	T=0,39; NS
Albúmina (g/dl)	3,55 ± 0,77	3,17 ± 0,59	T=1,61; NS
Bilirrubina (mg/dl)	3,63 ± 3,61 2,2 (1,0-5,3)	4,49 ± 5,09 2,75 (1,15-5,88)	Z=0,30; NS
DMO total (g/cm ²)	1,07 ± 0,10	1,10 ± 0,10	T=0,69; NS
T-score cadera total	-1,09 ± 1,25	-0,98 ± 1,12	T=0,28; NS
T-score L2-L4	-1,79 ± 1,18	-1,14 ± 1,34	T=1,48; NS
Masa magra total (g)	51,271 ± 7,673	51,947 ± 5,149	T=0,30; NS
Masa grasa total (g)	23,778 ± 9,270	20,682 ± 7,301	T=1,09; NS

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, y se comparan usando la T de Student (T). Tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov se observó que algunas variables no se ajustaban a una distribución paramétrica. En esos casos, además de media y desviación estándar se proporciona también mediana y, entre paréntesis, rango intercuartílico, y se comparan los dos grupos (con o sin fracturas) mediante la U-de Mann-Whitney (Z)

Con las variables reseñadas realizamos estudios de regresión logística, para ver qué factores se podían relacionar de forma independiente con las fracturas. Encontramos que, si bien en lo que respecta a cualquier fractura guardaban relación independiente primero el índice FRAX®, luego la actividad de protrombina, y por último la duración de la ingesta en años (Tabla 4), en lo que respecta a la fractura costal el primer parámetro en relacionarse de forma independiente fue la masa grasa total (Tabla 5). También es destacable que ninguno de los parámetros seleccionados jugara un papel independiente sobre la presencia o no de fractura vertebral.

En las figuras 1 y 2 mostramos las curvas ROC, que ilustran la capacidad global de masa grasa y el índice FRAX® para diagnosticar cualquier fractura (1a y 1b) y fractura costal (2a y 2b). Como puede apreciarse, el FRAX® es útil en ambos

casos, especialmente para diagnosticar cualquier fractura osteoporótica, mientras que el área grasa sólo lo es en el diagnóstico de fractura costal.

Discusion

El índice FRAX® es un índice ampliamente utilizado para diagnosticar riesgo de fractura¹⁰. Es, por lo tanto, un índice pronóstico, y como tal debe ser considerado, aunque es obvio que los mismos factores que permiten predecir una fractura futura también deben ser capaces de diferenciar a pacientes con fracturas presentes o ausentes en un momento dado. En el presente trabajo hemos analizado la capacidad de este índice para detectar estas diferencias en pacientes alcohólicos, ya que en este colectivo hay una serie de hechos que pueden distorsionar su valor. La existencia de una osteopatía en el alcohólico crónico está fuera de

Tabla 4. Regresión logística por pasos sucesivos, que muestra que el índice FRAX® (FRAXfrac), la actividad de protrombina (ptbna) y los años de consumo de alcohol (tconsumo) son los únicos parámetros que guardan relación independiente con la presencia de cualquier fractura

Fractura (total)				
		B	Wald	Sig.
Paso 1(a)	FRAXfrac	-1,398	8,330	0,004
	Constante	3,161	6,275	0,012
Paso 2(b)	ptbna	-0,067	5,800	0,016
	FRAXfrac	-2,225	9,257	0,002
	Constante	10,592	7,820	0,005
Paso 3(c)	Ptbna	-0,069	5,464	0,019
	tconsumo	-0,136	3,501	0,061
	FRAXfrac	-2,598	7,040	0,008
	Constante	15,688	7,851	0,005

a) Variable(s) introducida(s) en el paso 1: FRAXfrac. b) Variable(s) introducida(s) en el paso 2: ptbna.
c) Variable(s) introducida(s) en el paso 3: tconsumo

Tabla 5. Regresión logística que muestra que el único parámetro que muestra relación independiente con la presencia o no de fractura costal es la cantidad total de grasa (totfatab)

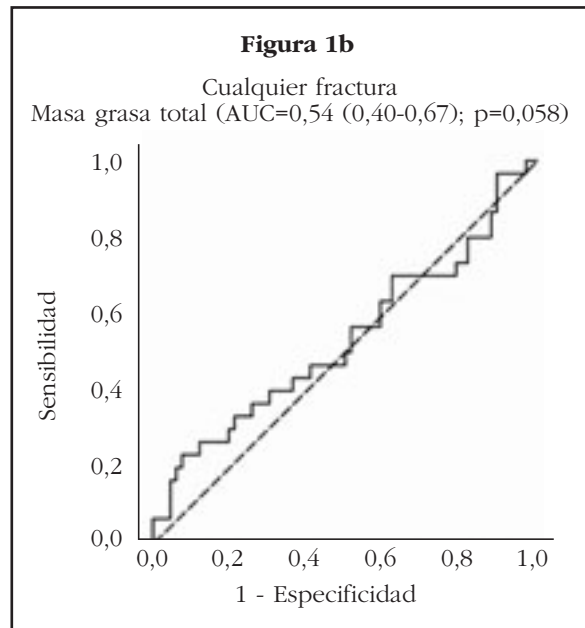
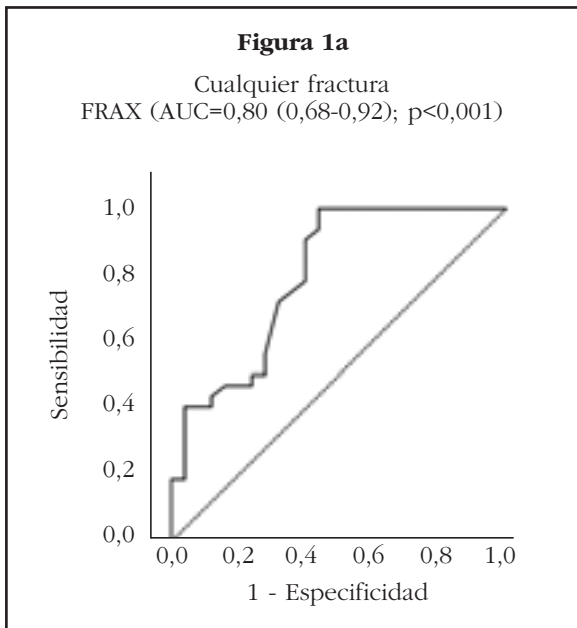
Fractura costal				
		B	Wald	Sig.
Paso 1(a)	totfatab	0,000	4,115	0,042
	Constante	-2,234	5,010	0,025

a) Variable(s) introducida(s) en el paso 1: totfatab

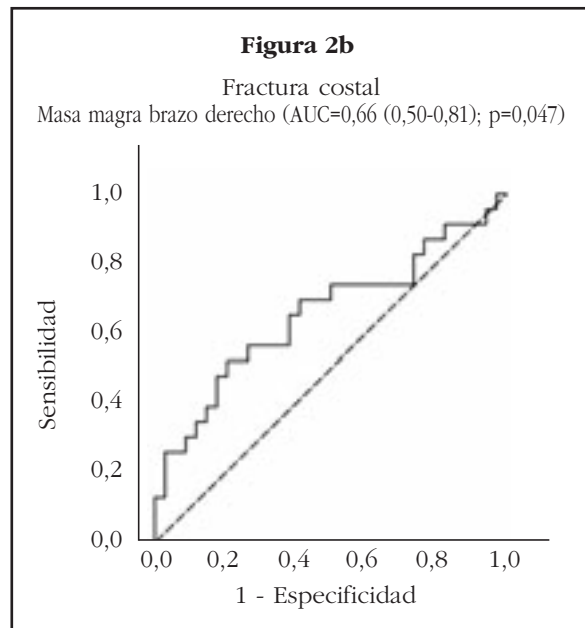
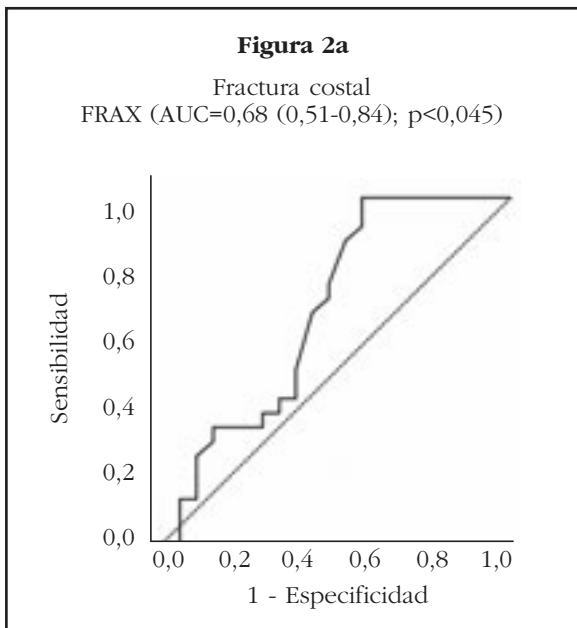
toda duda. Observada ya por Saville en la década de los 60¹⁶, Oppenheim⁹ aplica posteriormente el término de "Síndrome del alcohólico apaleado" a aquellos pacientes alcohólicos con más de tres fracturas en diferente estadio de consolidación. Más tarde, los clásicos trabajos de Israel¹, Diamond², y otros¹⁷⁻¹⁹, por citar sólo algunos, no vienen sino a confirmar que en los alcohólicos, independientemente de la cirrosis, hay una osteopatía metabólica caracterizada por osteopenia, en la que la malnutrición juega un papel relevante^{6,20}. Obedece, sobre todo, a una defectuosa formación de hueso, existiendo cierta controversia en lo que respecta a la reabsorción; expresando, por lo tanto, un desequilibrio entre formación y destrucción ósea. Pero ciertos aspectos, que comentaremos a continuación, la hacen diferente. En primer lugar, la edad: el alcohol reduce la esperanza de vida, y la osteoporosis del alcohólico, aunque se agrava

con la edad, aparece mucho antes que la asociada a la menopausia, por ejemplo, o que la senil. En segundo lugar, el estado nutricional. En clínica se valora éste muchas veces de forma global, mediante el IMC, o de manera subjetiva, pero no se atiende a los compartimentos graso y magro, que pueden alterarse selectivamente; es frecuente en algunos alcohólicos que haya un aumento relativo de masa grasa acompañado de un descenso paralelo de masa magra, con un IMC normal o incluso elevado (obeso malnutrido). Esto es importante, ya que, aunque el descenso de la masa magra disminuye la formación de hueso²¹ la grasa puede ejercer efectos contrapuestos, ya que, aunque contribuye al peso, y así incrementa la masa ósea, puede también ser fuente de citocinas lesivas para el hueso, como el factor de necrosis tumoral (TNF)²². Es llamativo que, en este sentido, la masa grasa total desplaza al índice FRAX® en su capacidad de

Figuras 1a y 1b. Curvas ROC que ilustran la especificidad y sensibilidad de FRAX® y masa grasa en el diagnóstico de cualquier fractura osteoporótica



Figuras 2a y 2b. Curvas ROC que ilustran la especificidad y sensibilidad de FRAX® y masa grasa (del brazo derecho) en el diagnóstico de fractura osteoporótica costal



diagnosticar las fracturas prevalentes en un momento dado. Como acabamos de señalar, la masa grasa, que puede estar elevada en el alcohólico, ejerce una importante contribución al peso total. Este peso es el que se opone a la gravedad, que nuestro esqueleto debe soportar, y que ejerce un efecto estimulante sobre la osteoformación. Pero es también llamativo que no hayamos visto una relación entre fractura y masa magra. La masa magra determinada por densitometría puede ser engañosa en el alcohólico, ya que la presencia de

ascitis o edemas puede falsear el resultado²³. En este estudio no podemos descartar la influencia de la retención hidrosalina, aunque por lo general la densitometría se realizó cuando el paciente estaba ya próximo a ser dado de alta, o, al menos, tras varios días de tratamiento.

El tercer factor a considerar en la osteopatía del alcohólico es la alteración hormonal. Esta obedece en parte a la cirrosis, aunque el alcohol en sí mismo, sin necesidad de que coexista cirrosis, provoca hipogonadismo, altera los niveles de vitamina

D y el metabolismo del cortisol, aún cuando el efecto de estas alteraciones hormonales están contenidos de una forma u otra, en el índice FRAX®.

El FRAX® es, sin lugar a dudas, una herramienta útil. De hecho, si consideramos su valor en el diagnóstico de cualquier tipo de fractura, que son las que realmente debe pronosticar el FRAX®, vemos que la curva ROC muestra un área bajo la curva de 0,8, es decir, bastante aceptable, y superior a la obtenida cuando se explora el valor diagnóstico de otras variables. No obstante, nuestro estudio, aún preliminar, no permite inferir conclusiones acerca del papel pronóstico del FRAX®.

Es destacable que, en relación a la fractura costal, sea la masa grasa la que desplace a otras variables. En un trabajo previo encontramos que lo que realmente se asociaba con la fractura costal era la alimentación irregular y el estilo de vida desordenado²⁴, en suma, la "marginalidad" del alcohólico inveterado, al menos en nuestro medio. El hallazgo de un mayor número de fracturas en viudos y separados, como fue referido años atrás por Keso *et al.*²⁵, puede interpretarse en el mismo sentido. El que ahora sea la masa grasa la que se relacione con la fractura puede interpretarse también en el sentido de que marginalidad y soledad conducen a un peor estado nutricional²⁶, con descenso de la masa grasa (y magra) y a un estilo de vida más propenso a la fractura traumática.

Como conclusión, el FRAX® parece constituir una herramienta útil en la predicción de riesgo de fractura también en el paciente alcohólico, aún cuando su capacidad predictiva en estos pacientes está aún por determinar. No obstante, el hecho de que la masa grasa desplace al índice FRAX® en el diagnóstico de fractura costal nos obliga a tener presente que el análisis pormenorizado de la composición corporal, no contemplado en el índice FRAX®, tal vez deba ser considerado en la evaluación pronóstica de fracturas en estos pacientes.

Bibliografía

- Israel Y, Orrego H, Holt S, Macdonald DW, Meema HE. Identification of alcohol abuse: thoracic fractures on routine chest X-rays as indicators of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1980;4:420-2.
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989;86:282-8.
- Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D'Erasmus E, et al. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest* 2008;31:321-6.
- Malik P, Gasser RW, Kemmler G, Moncayo R, Finkenstedt G, Hurz M, et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:375-81.
- Matsui T, Yokoyama A, Matsushita S, Ogawa R, Mori S, Hayashi E, et al. Effect of a comprehensive lifestyle modification program on the bone density of male heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:869-75.
- Santolaria F, González-Reimers E, Pérez-Manzano JL, Milena A, Gómez-Rodríguez MA, González-Díaz A, et al. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol* 2000;22:147-57.
- González-Reimers E, Alvisa-Negrín J, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC, Hernández-Betancor I, Fernández-Rodríguez CM, et al. Vitamin D and Nutritional Status are related to Bone Fractures in Alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2011;46:148-55.
- Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 2011;78:387-91.
- Oppenheim WL. The battered alcoholic syndrome. *J Trauma* 1977;17:850-6.
- Azagra Ledesma R, Prieto-Alhambra D, Encabo-Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista A, Díez-Pérez A, en representación del grupo de estudio FRIDEX. Utilidad de la herramienta FRAX® en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2011;136:613-9.
- Alvisa-Negrín J, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, García-Valdecasas-Campelo E, Valls MR, Pelazas-González R, et al. Osteopenia in alcoholics: effect of alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 2009;44:468-75.
- García-Valdecasas-Campelo E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, de la Vega-Prieto MJ, Milena-Abril A, Sánchez-Pérez MJ, et al. Serum Osteoprotegerin levels in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2006;41:261-6.
- Diacinti D, Guglielmi G. Vertebral morphometry. *Radiol Clin North Am* 2010;48:561-75.
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;88:1889-97.
- Martín-Ponce E, Santolaria F, Alemán-Valls MR, González-Reimers E, Martínez-Riera A, Rodríguez-Gaspar M, et al. Factors involved in the paradox of reverse epidemiology. *Clin Nutr* 2010;29:501-6.
- Saville PD. Changes in bone mass with age and alcoholism. *J Bone Joint Surg (Am)* 1965;47:492-9.
- Lindholm J, Steiniche T, Rasmussen E, Thamsborg G, Nielsen IO, Brockstedt-Rasmussen H, et al. Bone disorders in men with chronic alcoholism: a reversible disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:118-24.
- Peris P, Guañabens N, Parés A, Pons F, del Río L, Monegal A, et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int* 1995;57:111-4.
- Díez-Ruiz A, García-Saura PL, García-Ruiz P, González-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fuchs D. Bone mineral density, bone turnover markers and cytokines in alcohol-induced cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 2010;45:427-30.
- Molina-Perez M, Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Martinez-Riera A, Rodriguez-Moreno F, Rodriguez-Rodriguez E, et al. Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on bone histology and mineral metabolism. *Alcohol* 2000;20:1-8.
- Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2011;34:324-32.
- Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine* 2004;23:177-82.
- Madden AM, Morgan MY. The potential role of dual energy X ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients. *Nutrition* 1997;13:40-45.
- González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, Milena-Abril A, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Riera A, et al. Rib fractures in chronic alcoholic liver disease: relationship with feeding habits, social problems, nutritional status and liver dysfunction. *Alcohol* 2005;37:113-17.
- Keso L, Kivisaari A, Salaspuro M. Fractures on chest radiographs in detection of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1988;23:53-6.
- Santolaria F, Pérez-Manzano JL, Milena A, González-Reimers E, Gómez-Rodríguez MA, Martínez-Riera A, et al. Nutritional assessment in alcoholic patients. Its relationship with alcoholic intake, feeding habits, organic complications and social problems. *Drug Alcohol Depend* 2000;59:295-304.

Martínez-Laguna D¹, Arias-Moliz I², Soria A³, Estrada-Laza P⁴, Coderch-Aris M⁵, Nogués-Solán X⁶, Prieto-Alhambra D⁷, en representación del grupo de investigación VERFOECAP*

1 CAP Sant Martí de Provençals - 2 CAP El Clot - 3 CAP La Sagrera - 4 CAP Casc Antic - 5 EAP Sardenya - 6 Hospital del Mar-IMIM - 7 CAP Passeig Sant Joan

*Grupo de investigación VERFOECAP: José Ignacio Aoiz-Linares, Joan Bayó I Llibre, Itsaso Mendizabal-Condon, Carme Roca-Saumell y Sarai De La Fuente-Gelabert (C.A.P. El Clot, Barcelona); Francesca Sancho-Almela, Angeles Conesa-García, Cristina González-Berbería y Albert Barroso-García (C.A.P. St Martí de Provençals, Barcelona); Aina Pagés-Castellà (C.A.P. Passeig Sant Joan, Barcelona); Roser Amer-Elias, Raquel Urdiain-Agorriz, Fabiola Alegret-Teijeiro y Jesús Liesa-Rallo (C.A.P. Sagrera, Barcelona); Cristina Reyes-Reyes (E.A.P. Sardenya, Barcelona); Pilar Orozco-López (C.A.P. Gotic, Barcelona); Anna M^a Pedro-Pijoan y Asunción Guamer-Aguilar (C.A.P. La Pau, Barcelona); Anna Farran-Aragonés (C.A.P. Barri Llati, Sta. Coloma de Gramanet); Marta Zwart-Salmeron (C.A.P. Can Gibert del Pla, Girona); Silvia Reig-Majoral (C.A.P. Blanes, Blanes)

Riesgo de fractura según FRAX[®], hipovitaminosis D, y calidad de vida en una población con fractura osteoporótica atendida en Atención Primaria: descriptiva basal de la cohorte VERFOECAP

Correspondencia: Daniel Prieto-Alhambra - CAP Passeig Sant Joan - Passeig de Sant Joan, 20 - 08010 Barcelona (España)

Correo electrónico: urfoap@gmail.com

Fecha de recepción: 08/07/2011

Fecha de aceptación: 16/11/2011

Resumen

Fundamento: El paciente con fractura osteoporótica en Atención Primaria ha sido poco estudiado. El estudio VERFOECAP tiene un doble objetivo: estimar si el riesgo de fractura (FRAX[®]) en pacientes fracturados es diferente en pacientes con y sin refractura, y estudiar la prevalencia de hipovitaminosis D y el impacto de la fractura en calidad de vida. Presentamos una descriptiva basal.

Material y método: Diseño y ámbito: estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, en Atención Primaria (12 centros en Cataluña). Población: muestra aleatoria de pacientes con antecedente de fractura osteoporótica principal entre 2006 y 2008 atendidos en Atención Primaria. Recogida de información: en visita de inclusión, se recogió información clínica, cuestionarios de calidad de vida ECOS16 (específico) y EuroQol-5D (genérico), y se realizó una radiografía de columna y determinación de vitamina D en suero. Se realizará seguimiento hasta dos años. Análisis: Comparación entre grupos mediante T-test o Chi-cuadrado. Prevalencia de hipovitaminosis D e intervalo de confianza mediante test binomial.

Resultados: Se incluyó a 194 pacientes. Se calculó riesgo medio (desviación estándar) de fractura según FRAX[®] de cadera: 6,9% (6,4), y de fracturas osteoporóticas principales: 14,8% (8,6). EuroQol-5D mostró frecuentes limitaciones para caminar (47,6%) y para actividades cotidianas (45,5%); el 55,0% refirieron moderado dolor, y el 41,0% ansiedad/depresión. La puntuación ECOS-16 fue mayor en pacientes con historia de fractura vertebral ($p < 0,001$). La prevalencia de hipovitaminosis D fue del 61,4% (IC 95%: 53,6%-68,9%).

Conclusiones: La cohorte VERFOECAP incluye pacientes con fractura osteoporótica atendidos en Atención Primaria de alto riesgo de refractura y con importante deterioro de la calidad de vida. En estos pacientes, el déficit de vitamina D es muy prevalente.

Palabras clave: osteoporosis, Atención Primaria, vitamina D, fracturas osteoporóticas, factores de riesgo, FRAX, cumplimiento terapéutico.

Risk of fracture according to FRAX[®], hypovitaminosis D, and quality of life in a population with osteoporotic fracture cared for in primary care: baseline description of the VERFOECAP cohort

Summary

Background: the patient with an osteoporotic fracture cared for in primary care has seldom been studied. The VERFOECAP study has dual objectives: to estimate if the risk of fracture (FRAX[®]) in fractured patients is different in patients with or without a re-fracture; and to study the prevalence of hypovitaminosis D and the impact of the fracture on quality of life. We present a baseline description.

Material and method: design and ambit: multicentred prospective cohort study in primary care (12 centres in Catalonia). Population: random sample of patients with a history of principal osteoporotic fracture between 2006 and 2008 cared for in primary care. Information gathering: at initial inclusion meetings clinical information was gathered, quality of life questionnaires ECOS16 (specific) and EuroQol-5D (generic) completed, spinal X-ray carried out, and levels of vitamin D in the blood measured. Subjects were followed up for two years. Analysis: comparison between two groups using T-test or chi-squared test. Prevalence of hypovitaminosis D and confidence interval using binomial test.

Results: 194 patients were included. The average risk (standard deviation) of fracture of the hip, according to FRAX[®] was calculated as: 6.9% (6.4), and of principal osteoporotic fractures: 14.8% (8.6). EuroQol-5D showed frequent limitations to walking (47.6%) and to daily activities (45.5%); 55.0% reported moderate pain, and 41.0% anxiety/depression. The ECOS-16 score was higher in patients with a history of vertebral fracture ($p < 0.001$). The prevalence of hypovitaminosis D was 61.4% (CI 95%: 53.6%-68.9%).

Conclusions: the VERFOECAP cohort includes patients with osteoporotic fractures cared for in primary care at high risk of re-fracture with significant deterioration in quality of life. In these patients vitamin D deficiency is highly prevalent.

Key words: osteoporosis, primary care, vitamin D, osteoporotic fractures, risk factors, FRAX[®], therapeutic compliance.

Introducción

La osteoporosis es un proceso crónico caracterizado por baja masa ósea y alteración de la microarquitectura que comportan fragilidad ósea y, por tanto, una mayor probabilidad de sufrir fracturas¹. Se trata de una patología silente hasta el momento en el que se produce una fractura, por lo que la valoración del riesgo individual de osteoporosis es importante para prevenir la aparición de éstas. Es, además, una enfermedad frecuente que afecta principalmente a personas de países desarrollados como los de América del Norte, Europa y Japón: en líneas generales, se estima que el 33% de las mujeres mayores de 50 años sufrirá osteoporosis a lo largo de su vida². La prevalencia de la osteoporosis aumenta con la edad. En España, la prevalencia global de osteoporosis en el cuello de fémur es del 4,3%, y en columna lumbar del 11,3%. En la población de mujeres españolas mayores de 50 años, la prevalencia de osteoporosis a nivel femoral se situaría alrededor del 9%, y a nivel lumbar sobrepasaría el 22%³.

La medida de la densidad de masa ósea (DMO) mediante densitometría con DXA (absorciometría dual fotónica con fuente de energía de rayos X) fue considerada previamente por la OMS⁴ como un método válido de diagnóstico, capaz de predecir el riesgo de fractura. Sin embargo, se han encontrado

ciertas limitaciones, como que diferentes cohortes poblacionales^{5,6} muestran que el 50% de las mujeres que se fracturan están clasificadas, según la DMO, como normales u osteopénicas, lo que significa que la DMO utilizada como único determinante de fractura no identifica bien el riesgo de sufrir una fractura⁷. Además, no es un método disponible en todas las zonas geográficas. En el año 2007, la OMS publicó un nuevo documento⁴ en el que reconocía la necesidad de incluir factores de riesgo clínicos en la valoración del riesgo de fractura, considerando como principales la edad, los antecedentes de fracturas previas personales o familiares, la utilización de corticoides durante periodos prolongados, el sedentarismo y el tabaquismo activo⁸.

Tras la publicación en el 2008 de la escala FRAX[®], ésta se ha convertido en una buena herramienta para conocer el riesgo absoluto a los 10 años de padecer tanto una fractura de cadera como otras fracturas principales (fracturas clínicas vertebral, húmero o antebrazo). Se basa en los factores de riesgo mencionados anteriormente, pudiendo incluir el valor de la DXA, si está disponible. Una de las necesidades actuales es comprobar la utilidad de esta escala en cada una de las diferentes poblaciones antes de introducirla en la práctica rutinaria de Atención Primaria.

De este modo, se diseñó el estudio de cohortes VERFOECAP (Valoración de la Escala de Riesgo FRAX® en Osteoporosis Establecida en Cataluña y Atención Primaria) con el principal objetivo de comprobar si existen diferencias de riesgo FRAX® entre los pacientes que sufren fracturas durante el seguimiento y los que no. Además, se planteó como objetivos secundarios determinar la prevalencia de la hipovitaminosis D en la población con fractura por fragilidad atendida en Atención Primaria, y valorar el impacto de la fractura osteoporótica sobre la calidad de vida. Presentamos aquí la descriptiva basal de esta cohorte.

Pacientes y métodos

Diseño: estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico: cohorte VERFOECAP. Presentamos la descriptiva basal de los pacientes reclutados.

Ámbito: realizado en doce centros de Atención Primaria de ámbito urbano de Cataluña.

Tamaño muestral: aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, y asumiendo una incidencia de fractura del 2% anual (20% a 10 años de promedio según estimación FRAX®), se precisan 190 sujetos para detectar una diferencia igual o superior a una desviación estándar entre grupos (pacientes con fractura incidente versus aquéllos que no sufran fractura en el período de seguimiento) en la variable "riesgo absoluto de fractura estimado según herramienta FRAX®". Se ha tenido en cuenta una tasa de pérdidas de seguimiento prevista del 15%. Con respecto al objetivo secundario, aceptando un riesgo alfa de 0,95, en un contraste bilateral para una prevalencia de insuficiencia de vitamina D estimada del 70%, según literatura¹⁰, una muestra aleatoria de 81 sujetos sería suficiente para asegurar una precisión del 10% en nuestra estimación.

Participantes: utilizando el sistema de registro de historia clínica informatizada (programa eCAP) de cada centro se obtuvieron listados de pacientes de ambos sexos de edades comprendidas entre 40 y 90 años, de nacionalidad española, y que hubieran presentado una fractura principal por fragilidad entre enero del 2006 y diciembre del 2008 a nivel de húmero, radio distal, vertebral, cadera o pelvis (ver listado de códigos CIE-10 utilizados en Apéndice 1).

La población participante se seleccionó mediante muestreo aleatorio simple. Se excluyeron los pacientes de los que no se disponía de

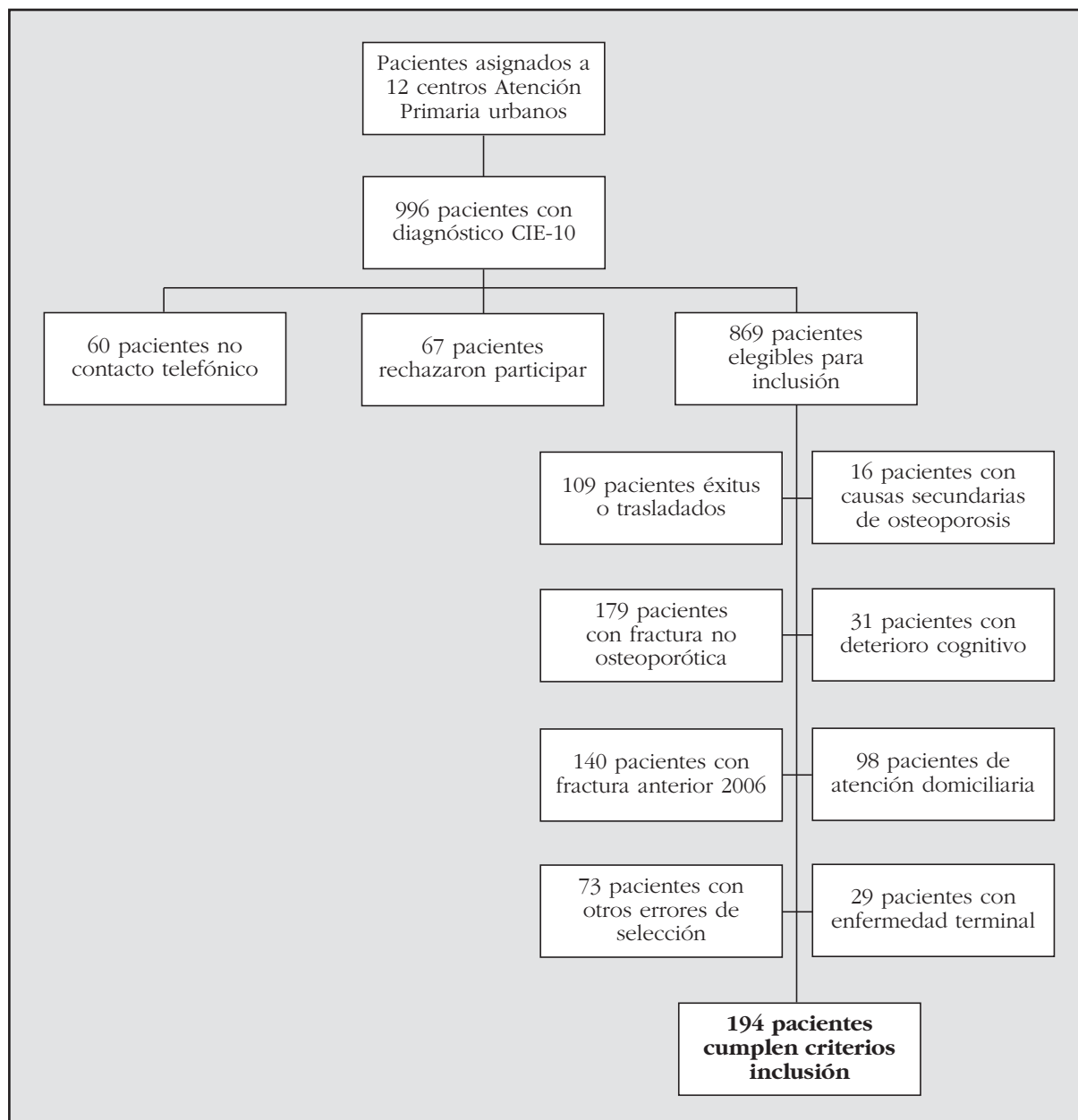
Tabla 1. Características basales de la cohorte VERFOECAP

Edad (años): media, DE	74	9,1
Género masculino: n, %	26	13,4
Altura (m): media, DE	1,54	0,08
Peso (kg): media, DE	68	12,4
IMC (kg/m²): media, DE	28,6	4,8
Bajo peso (IMC<19 kg/m²): n, %	4	2,1
Normopeso: n, %	37	19,0
Sobrepeso: n, %	88	45,4
Obesidad I: n, %	46	23,7
Obesidad ≥II: n, %	19	9,8
Pacientes con fármacos antiosteoporosis: n, %	129	66,5
Bifosfonatos orales	104	80,6
Bifosfonatos ev	4	3,1
Ranelato estroncio	15	11,6
PTH	4	3,1
Calcitonina	2	1,6
Años de tratamiento: media, DE	2,4	2,8
Suplementos calcio: n, %	127	65,5
Suplementos vitamina D: n, %	124	63,9

teléfono de contacto, aquéllos con demencia o enfermedad psiquiátrica grave, los que padecieran una enfermedad terminal o fueran atendidos en el programa de atención domiciliaria, los que hubieran presentado en el último año una pérdida de peso superior al 10% o presentasen antecedente de cualquier enfermedad que pudiera causar de forma secundaria osteoporosis (exceptuando la corticoterapia y la artritis reumatoide, ambas incluidas en la herramienta FRAX®).

Se contactó por teléfono con cada paciente y se confirmó que la fractura fuera por fragilidad, que la localización fuera correcta, que ésta se hubiera producido en el periodo indicado y que cumpliera los criterios de inclusión. En caso afirmativo se le invitó a una entrevista con el investigador donde se le explicó el objetivo del estudio y, en caso de estar interesado en participar, firmó el consentimiento informado. Este estudio fue presentado y aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del IDIAP Jordi Gol.

Figura 1. Esquema del estudio. Flujo de población

**Recogida de información:**

Mediante una entrevista clínica se recogió información sobre la localización de fracturas por fragilidad, registro de antecedente personal de osteoporosis y densitometría previa, uso de tratamientos anti-osteoporosis o suplementos de calcio y vitamina D y el cumplimiento con los primeros (mediante test de Morinsky-Green y de Haynes-Sackett), número de caídas en el último año, y variables necesarias para el cálculo del riesgo de fractura FRAX® (edad, sexo, peso en kilogramos y altura en centímetros medidos en la visita de inclusión, tabaquismo activo, consumo de alcohol superior a 3 unidades básicas estándar -UBE- al día, antecedente familiar paterno/materno de fractura de cadera, presencia de artritis reumatoide o corticoterapia a dosis superior a 5 mg/día de

prednisona o equivalente durante más de 3 meses). Se calculó la probabilidad de presentar fractura de cadera y fractura osteoporótica principal a los 10 años según la herramienta FRAX® *on-line* para la población española [http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp]. También se midió el impacto de las fracturas en calidad de vida mediante un cuestionario genérico (EuroQol-5D) y uno específico (ECOS-16)^{11,12}. Se valoró la ingesta de calcio en la dieta mediante la encuesta validada INDICAD¹³. Finalmente, se solicitó radiografía lateral de columna dorsal y lumbar en proyección lateral para descartar fracturas prevalentes silentes, y se realizó una analítica para descartar causas secundarias de osteoporosis, midiendo los siguientes parámetros: 25-hidroxivitamina D -25(OH)D-, calcio, fósforo, albúmina,

fosfatasa alcalina, creatinina, filtrado glomerular estimado por MDRD-4, velocidad de sedimentación y función tiroidea. En caso de aparecer una causa secundaria, se excluyó al paciente pero se le ofreció el mismo seguimiento que a los pacientes incluidos.

Análisis estadístico:

Las características de la población estudiada se describen mediante análisis descriptivo univariante calculando media y desviación estándar para variables continuas, y frecuencia absoluta y porcentaje para variables categóricas. Para conocer la distribución de factores de riesgo asociados a sufrir una fractura, se realizaron comparaciones bivariantes utilizando la prueba de Chi cuadrado entre variables categóricas y la T de Student entre continuas y categóricas. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con una confianza del 95% y suponiendo un contraste bilateral. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

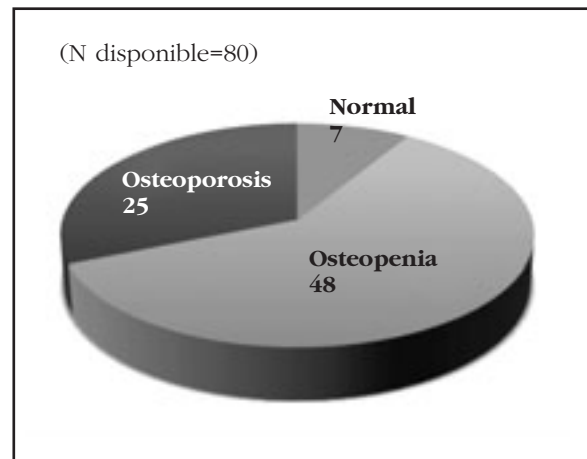
Resultados

Se incluyeron 194 pacientes, reclutados en doce centros de Atención Primaria de Cataluña. Las características basales de la población incluida se muestran en la tabla 1. El diagrama de flujo de población incluida se puede ver en la figura 1.

En 143 casos (74,9%) constaba registrado el diagnóstico de osteoporosis, en 122 pacientes (63,9%) se había solicitado densitometría, y en 80 (41,2%) se habían registrado los resultados de la prueba. Sólo 7 (8,8%) pacientes tenían DMO normal, 48 (59,9%) presentaban osteopenia, y los restantes 25 (31,3%) mostraban valores compatibles con osteoporosis (figura 2).

Al analizar los factores de riesgo de fractura incluidos en el cálculo de FRAX®, 157 pacientes (80,9%) tenían una edad superior a 65 años, 168 (86,6%) eran mujeres, 35 (20,8%) presentaban menopausia precoz, 45 (23,2%) referían antecedente paterno de fractura de cadera, 15 (7,7%) eran fumadores activos, 9 (4,6%) consumían más de 3 UBE/día de alcohol, 7 (3,6%) habían recibido corticoterapia, 4 (2,1%) tenían un IMC ≤ 19 Kg/m² y 4 (2,1%) tenían antecedente de artritis reumatoide. De todos los pacientes, 113 (61,4%), 39 (21,2%), 5 (2,7%) y 3 (1,6%) casos presentaban 3, 4, 5 y 6 factores de riesgo acumulados, respectivamente. La media (desviación estándar) de los riesgos absolutos de fractura estimados a 10 años según FRAX® fue de 6,9% (6,4) y 14,8% (8,6) para cadera y fractura principal, respectivamente. En la tabla 2 se muestran la mediana y rango intercuartil de riesgo FRAX® en la población total, según número de fracturas prevalentes, y por grupos de edad, y el número y porcentaje de pacientes con riesgo superior al umbral terapéutico propuesto por la guía británica NOGG (*National Osteoporosis Guidelines Group*) y la guía europea de Osteoporosis. El 89,7% de los participantes presentaban un riesgo estimado de fractura de cadera que superaba el umbral terapéutico propuesto por estas guías. Por otro lado, de los 194 pacientes incluidos, todos con fractura por fragilidad previa,

Figura 2. Densidad mineral ósea en la cohorte VERFOECAP según criterios de la OMS



59 (20,1%) presentaban dos fracturas, y 23 (11,9%) tres fracturas o más. Las fracturas más prevalentes fueron las vertebrales, seguidas de las de húmero (tabla 3). Después de revisar la radiografía de columna dorsolumbar de la visita basal, se observó que el 18,8% de los casos con fractura vertebral tenía más de una vértebra afectada. El riesgo absoluto de fractura estimado según FRAX® no fue significativamente diferente entre los pacientes con una o más fracturas (p=0,39 para FRAX® cadera y p=0,43 para FRAX® fractura principal) (tabla 2).

El impacto en la calidad de vida en relación a la salud (ICVRS) de las fracturas en nuestros pacientes mediante cuestionario EuroQol-5D demostró limitaciones para caminar en un 47,6%, para el cuidado personal en un 20,4% y para las actividades cotidianas en un 45,5%; el 55,0% refirió un moderado dolor o malestar, y el 13,6% mucho dolor o malestar; el 41,0% refirió ansiedad o depresión. La media (desviación estándar) de la puntuación del ECOS-16 fue de 2,03 (0,96). En los pacientes con fractura vertebral previa, la puntuación del ECOS-16 fue significativamente superior que en los pacientes con fractura de otra localización (p<0,001, con una diferencia media de 0,62 [IC 95%: 0,39-0,85]).

En los pacientes que ya recibían algún fármaco para el tratamiento de la osteoporosis, el cumplimiento declarado fue del 63,4% con el test de Morinsky-Green y del 77,8% con el Haynes-Sackett (índice Kappa 0,54; p<0,001).

De los 166 pacientes a los que se determinó los niveles de 25(OH)D, los valores medios (desviación estándar) fueron de 31,3 (23,8) ng/ml. 102 pacientes (61,4% [IC 95%: 53,6% - 68,9%]) presentaban niveles compatibles con insuficiencia de vitamina D (<30 ng/ml), en 47 casos (28,3%) con déficit (por debajo de 20 ng/ml) y en 14 (8,4%) con déficit severo (por debajo de 10 ng/ml). Los niveles de 25(OH)D fueron significativamente más altos en los 106 pacientes que tomaban suplementos de calcio y vitamina D (51 pacientes -48%- tomaban 800 unidades/día, y 55 pacientes -52%- tomaban 400) que

Tabla 2. Riesgo absoluto de fractura a 10 años según herramienta FRAX® en la población de la cohorte VERFOECAP

		Riesgo FRAX® de fractura principal		Riesgo FRAX® de fractura de cadera	
		Mediana (rango inter-cuartil)	N(%) por encima de umbral NOGG	Mediana (rango inter-cuartil)	N(%) por encima de umbral NOGG
Población total (N=194)		14,0 (7,9-20,0)	22 (11,3)	5,2 (2,4-9,4)	174 (89,7)
Según antecedentes de fractura (nº de fracturas)	1	13,0 (7,1-20,3)	13 (9,8)	4,9 (2,1-9,2)	118 (89,4)
	2	14,0 (8,9-20,0)	4 (10,3)	5,2 (2,7-10)	36 (92,3)
	≥3	19,0 (8,6-22,0)	5 (21,7)	7,4 (2,9-9,3)	20 (87,0)
Según edad (años)	≥50 a <55	7,0 (4,0-10,0)	1 (50,0)	2,5 (0,7-4,3)	2 (100)
	≥55 a <60	8,2 (6,5-9,4)	2 (22,2)	1,2 (0,8-2,6)	9 (100)
	≥60 a <65	5,3 (3,6-6,6)	21 (100)	1,3 (0,8-1,6)	20 (95,2)
	≥65 a <70	8,1 (6,4-11,0)	2 (10,5)	2,3 (1,7-4,2)	18 (94,7)
	≥70 a <75	12,0 (8,8-16,8)	5 (13,9)	4,7 (3,1-7,7)	35 (97,2)
	≥75 a <80	15,5 (11,0-20,0)	3 (7,1)	6,5 (4,4-9,8)	37 (88,1)
	≥80	21,5 (18,8-25,0)	9 (15,0)	9,4 (7,4-13)	53 (88,3)

en los 60 pacientes que no los tomaban ($p < 0,001$ con una diferencia media de 13,5 ng/ml [IC95%: 6,2 - 20,9]). No se hallaron diferencias significativas en niveles de vitamina D plasmáticos entre los pacientes con una sola fractura y aquéllos con dos o más ($p = 0,91$) (figura 3), ni entre las diferentes localizaciones de fractura prevalente ($p = 0,16$).

Discusión

Este estudio muestra las características clínicas, los factores de riesgo y el impacto en calidad de vida de la fractura osteoporótica en Atención Primaria de la Salud y en población española. Se trata de pacientes con un perfil de muy alto riesgo para futuras fracturas: el 75% presentaban osteoporosis, más del 80% de edad mayor de 65 años y género femenino, y casi una cuarta parte tenían antecedente paterno/materno de fractura de cadera. En cuanto al riesgo futuro de nueva fractura estimado mediante la herramienta FRAX®, la mayoría (más del 65%) presentaban al menos tres factores de riesgo de los recogidos en la herramienta, y el riesgo absoluto de re-fractura a 10 años, estimado según esta misma fórmula, rondaba el 7% y el 15% de media para cadera y fracturas principales, respectivamente. Aunque no existen umbrales establecidos de riesgo FRAX® en nuestro país, algunos autores trabajan con los umbrales propuestos para el Reino Unido¹⁴. Casi el 90% de los pacientes incluidos tenían una media de riesgo superior al umbral respectivo de tratamiento según FRAX® de cadera, propuestos en la última guía europea de Osteoporosis¹⁵, y en las guías británicas NOGG¹⁶. Es remarcable que a pesar de tratarse de pacientes de

alto riesgo y con fractura prevalente, un tercio de la población reclutada no tomaba ningún tratamiento para prevenir fracturas incidentes. Además, de los pacientes que lo tomaban, cerca del 40% eran no cumplidores (con una moderada concordancia entre los dos tests utilizados).

Por lo que respecta a la prevalencia de fracturas en estos pacientes, casi una tercera parte de ellos tenía al menos dos fracturas. Los pacientes con dos o más fracturas no presentaban un mayor riesgo FRAX® que aquéllos con una sola, lo que sugiere que esta herramienta no discrimina bien a los sujetos de mayor riesgo, además de que no tiene en cuenta el número de fracturas, sino el antecedente de fractura (sí o no) como un factor de riesgo. Esto ha sido criticado como una de las limitaciones de FRAX®¹⁷, ya que la literatura evidencia que el número y la severidad de las fracturas prevalentes se relacionan con el riesgo de futuras fracturas¹⁸.

Hallamos, además, escasos pacientes con bajo peso (apenas el 2%), y en contraste, una alta proporción de obesos con fractura en esta cohorte (más de la tercera parte). Esto es consistente con el trabajo recientemente publicado por Premaor *et al.*¹⁹, que resalta la posibilidad de que la asociación entre índice de masa corporal y fractura sea compleja, y que los pacientes obesos también tengan elevado riesgo de fractura, en particular algunas localizaciones concretas, como en extremidades superiores.

Por lo que se refiere a la prevalencia de hipovitaminosis D, mostramos que ésta es en la cohorte VERFOECAP de más del 60%, un dato consistente con otros estudios que analizaban los nive-

