

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.



*"Drago" de Xul Solar
Acuarela sobre papel 25,4x32 cm – 1927.
Derechos reservados Fundación Pan Klub-Museo Xul Solar.*

VOL. 6, Nº 3
septiembre / diciembre 2010
ISSN 1669-8975 (*Print*); ISSN 1669-8983 (*Online*)
www.osteologia.org.ar
Rosario (Santa Fe), Argentina

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación cuatrimestral propiedad de la
Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 6, Nº 3
septiembre / diciembre 2010
ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)
www.osteologia.org.ar
Rosario (Santa Fe), Argentina

Aparición: cuatrimestral

Director: Julio Ariel Sánchez
actualizaciones@aaomm.org.ar

Centro de Endocrinología, San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Aceptará para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos de revisión, Artículos originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al editor, Comentarios Bibliográficos).

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral
9 de Julio 1324, (2000) Rosario. Santa Fe. Argentina
www.aaomm.org.ar / info@aaomm.org.ar

Actualizaciones en Osteología

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indizados en EBSCO (*EBSCO Host Research Databases*), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), Scopus & Embase (*Elsevier Bibliographic Databases*) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Todos los derechos reservados para AAOMM. Se prohíbe su reproducción total o parcial por cualquier medio sin el consentimiento escrito de la AAOMM. Derechos de autor en trámite.

El contenido y las opiniones expresadas en los manuscritos son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación cuatrimestral de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

DIRECTOR

Julio Ariel Sánchez

Médico Director, Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina.
editor@aaomm.org.ar

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.
redaccion@aaomm.org.ar

COMITÉ EDITORIAL

Alicia Bagur

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires.
Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina.

Teresita Bellido

Dept. of Anatomy & Cell Biology Adjunct Professor. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis, USA.

Ricardo Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Haralado Claus Hermberg

Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Adriana Dusso

Renal Division. Department of Internal Medicine. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA.

José Luis Ferretti

Director del Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC). Hospital del Centenario. Rosario. Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y del CIUNR. Miembro del *Committee of Scientific Advisors (CSA)* de la *International Osteoporosis Foundation (IOF, Lyon)*.

Carlos Mautalen

Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina.

Armando Negri

Profesor de Fisiología y Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Salvador. Profesor de la cátedra de postgrado en osteología. Escuela de Postgrado Universidad del Salvador. Médico osteólogo y nefrólogo (Academia Nacional de Medicina). Médico de Planta senior. Instituto de Investigaciones Metabólicas. Editor de la Revista Argentina de Osteología. Editor Asociado Revista de Nefrología diálisis y trasplante.

Beatriz Oliveri

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, UBA. Buenos Aires. Centro de Osteopatías Médicas Dr. Carlos Mautalen. Buenos Aires, Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Luisa Plantalech

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.



Rodolfo Puche

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Alfredo Rigalli

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Cátedra de Química Biológica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.
Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Emilio Roldán

Departamento de Investigaciones Musculoesqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU) Buenos Aires; Dirección Científica, Gador SA. Buenos Aires, Argentina.

Ana Russo de Boland

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Nori Tolosa de Talamoni

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Helena Salerni

Ex presidente de la Sociedad Argentina de Osteoporosis. Médica especialista en Osteopatías Médicas. División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

Eduardo Slatopolsky

Renal Division. Department of Internal Medicine. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri, USA.

**AUTORIDADES DE AAOMM
COMISIÓN DIRECTIVA 2010-2011**



Presidente

Dra. Nori Tolosa de Talamoni

Vicepresidente

Dra. Ana María Galich

Secretaria

Dra. Gabriela Picotto

Tesorero

Dra. Ana María Marchionatti

Vocales

Dr. Lucas Brun
Dra. Ágata Carpentieri
Dra. Viviana Centeno
Dra. Gabriela Díaz de Barboza
Dra. Susana Morelli
Dra. Adriana Pérez
Dra. Josefina Pozzo
Dra. María Rosa Ulla

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLÓGÍA

Vol 6, Nº3, septiembre / diciembre 2010

ÍNDICE

EDITORIAL / Editorial

¿Para qué sirve el FRAX?

What is the use of FRAX?

Ariel Sánchez

169

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Estimación del riesgo de fracturas osteoporóticas según FRAX™ en mujeres adultas argentinas

Estimation of the risk of osteoporotic fractures in adult women in Argentina assessed by FRAX™

María Elena Torresani, María Laura Oliva, María Laura Rossi,
Constanza Echevarría, Laura Maffei

174

ARTÍCULO ESPECIAL / Special Article

Epidemiología y costos financieros de la osteoporosis en Argentina, 2009

Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Argentina, 2009

Francisco R. Spivacow, Ariel Sánchez

184

ACTUALIZACIONES / Reviews

Reguladores clásicos y noveles del metabolismo del fosfato

Classical and novel regulatory factors of phosphate metabolism

Verónica E. Di Loreto, Mercedes Lombarte, Alfredo Rigalli.

194



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

<i>Disorders of Phosphate Homeostasis and Tissue Mineralisation</i> Ágata Rita Carpentieri	206
<i>Current understanding of osteoporosis associated with liver disease.</i> Valeria A. Rodríguez	209
ÍNDICE ACUMULADO / Cumulative Index	211

EDITORIAL / Editorial

¿PARA QUÉ SIRVE EL FRAX?

Ariel Sánchez *

Centro de Endocrinología, Rosario.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó en 2008 un reporte técnico para evaluar la osteoporosis a nivel primario, basado en serios estudios epidemiológicos efectuado por un grupo de expertos liderado por el Prof. John Kanis. Se abrió el sitio en Internet FRAX™,¹ como medio para auxiliar a los profesionales médicos de todo el mundo en la identificación de pacientes que necesitan tratarse, por presentar un alto riesgo fracturario. La Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) ha respaldado ese instrumento.

El FRAX calcula el riesgo de fracturas osteoporóticas (en general, y en particular de cadera) usando factores clínicos de riesgo (FR), y será de considerable utilidad en países donde la densitometría ósea no está ampliamente disponible o resulta muy costosa.

Los FR individuales como edad, sexo, peso, talla, y la densidad mineral ósea del cuello femoral (DMO) –si se conoce– entran en el cálculo, junto con los antecedentes personales y familiares de fracturas, tabaquismo actual, consumo diario de alcohol, uso crónico de corticoides, artritis reumatoidea u otras causas de osteoporosis secundaria. El algoritmo informa el riesgo de probables fracturas a 10 años en forma de porcentaje, el cual –dependiendo de cómo se definan los niveles de intervención– permite guiar decisiones terapéuticas y la cobertura del tratamiento por los sistemas de salud.

Como lo demuestran muchos estudios epidemiológicos, la mitad de los pacientes que tienen fracturas por fragilidad no caen en la calificación de osteoporosis de la OMS (T-score inferior a -2,5). Por lo tanto, el FRAX es un instrumento útil para evaluar el riesgo de fracturas en pacientes individuales, sobre todo cuando no se dispone de una medición de la DMO.

Recientemente, un grupo de expertos argentinos analizó las ventajas y las desventajas del FRAX.²

La evaluación del riesgo absoluto de fracturas (RAF) a 10 años es un parámetro fácil de entender y resulta útil para médicos y pacientes por igual. En una encuesta realizada en Canadá entre médicos clínicos que habían recibido informes densitométricos de sus pacientes, la mayoría prefirió el informe del RAF a la simple calificación de la DMO por el T-score; esto fue especialmente cierto para médicos no especializados.³

El calculador FRAX está disponible para poblaciones de distintos países, entre ellos la Argentina: se usaron para la adaptación del algoritmo a nuestro país los datos de incidencia de fracturas de cadera en Rosario,⁴ y el estudio de FR en pacientes rosarinos con ese tipo de fractu-

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF, Argentina. Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar



ra⁵ (Kanis: comunicación personal). Se está trabajando para adaptar el calculador a otros países de la región.⁶ La conveniencia del uso de calculadores específicos para cada país está ilustrado por un reciente informe canadiense: aunque los modelos FRAX de Estados Unidos y de Gran Bretaña brindaron predicciones cercanas a las del FRAX Canadá, el modelo sueco sobreestimó significativamente el riesgo fracturario de mujeres canadienses.⁷

La medición del RAF puede ser de 0-5% en sujetos sanos jóvenes de ambos sexos, y llega al 50-80% en mujeres mayores con osteoporosis establecida.⁸

La pregunta obvia es ¿a qué nivel de RAF debería indicarse tratamiento a un paciente individual? La respuesta es compleja y depende de circunstancias y de factores económicos locales. En el Reino Unido, por ejemplo, un tratamiento con un costo de alrededor de £25.000 por año de calidad de vida ganado se considera costo-efectivo; usando este criterio, un RAF de 7% ya justifica la intervención terapéutica en ese país.⁹ La proporción de la población femenina estadounidense potencialmente tratable es de 24-47% según la edad, y ello resultaría razonable en términos financieros; un RA de fractura de cadera de 3% ó superior, y un RA de cualquier fractura por fragilidad de 10% ó superior, justifican el tratamiento anti-osteoporótico en los Estados Unidos, según una publicación reciente.¹⁰

Otra posible aplicación del cálculo del RAF es la evaluación de la eficacia de las drogas para la osteoporosis.⁸ El FRAX ha sido aplicado en varios estudios de fase III para determinar las características de los pacientes enrolados. Sobre esa base, se ha estimado que el mayor beneficio del tratamiento (o sea, la mayor reducción de la tasa de fracturas luego de 3 años) se ve en el subgrupo de pacientes con mayor RAF al comienzo del ensayo clínico.¹¹⁻¹³

En este número de *Actualizaciones en Osteología* Torresani y col. presentan los resultados del cálculo de RAF en una serie de mujeres ambulatorias evaluadas con el FRAX Argentina sin consideración de su DMO, y la evaluación del peso relativo de distintos FR en la calificación final. Resulta muy interesante comentar los estudios (hasta ahora muy escasos) dirigidos a comprobar la validez del modelo FRAX. Una comparación de la habilidad de la DMO aislada de los FR clínicos y de su combinación para detectar mujeres mayores de 65 años en riesgo de sufrir fractura de cadera, hecha por Johansson y col., reporta que la DMO seleccionó más mujeres que los FR (6,5 vs. 5,3%). La DMO también identificó un mayor número de casos de fracturas de cadera (219/1.000) que los FR (140/1.000). La combinación de ambos (DMO + FR) identificó a menos mujeres por encima del umbral de riesgo que el uso de la DMO sola (168/1.000 vs. 219/1.000), respectivamente, pero con un riesgo más alto de fractura de cadera (valor predictivo positivo: 8,6 vs. 6,1%); y, en consecuencia, con un número necesario para tratar –NNT– más bajo (33 vs. 47). La conclusión de este trabajo fue que el uso del FRAX en combinación con la DMO mejora el desempeño en la evaluación del RAF.¹⁴ Un reciente trabajo hecho en Alemania halló que el antecedente de fracturas traumáticas predice las nuevas fracturas osteoporóticas mayores tan bien como una combinación de edad + DMO del cuello femoral (DMO-CF) y el FRAX. En ese estudio, el FRAX no predijo las fracturas de cadera incidentes. Estos hallazgos sugieren que el FRAX predice bien las fracturas osteoporóticas mayores; sin embargo, si se conocen los antecedentes fracturarios, la DMO-CF y la edad, los FR adicionales del sistema FRAX no mejoran significativamente la predicción de nuevas fracturas. Una combinación de antecedente de fracturas, edad y DMO-CF es el principal predictor de fracturas osteoporóticas mayores.¹⁵ Donaldson y col. analizaron datos del brazo placebo del FIT (*Fracture Intervention Trial*): 3.221 mujeres postmenopáusicas cuyas prevalencia inicial de fracturas vertebrales y DMO eran conocidas y que tuvieron un seguimiento de 3,8 años.¹⁶ El FRAX predijo las nuevas fracturas vertebrales con un valor predictivo significativamente mayor cuando se incluyó el valor de la DMO. La existencia inicial de fracturas vertebrales más la edad y la DMO

predijeron nuevas fracturas vertebrales mejor que una combinación del antecedente de fractura vertebral y FR. Además, las fracturas vertebrales prevalentes + edad + DMO predijeron nuevas fracturas vertebrales radiológicas significativamente mejor que el FRAX con DMO. De modo que si bien el FRAX (con o sin el dato de la DMO) es un buen predictor de fracturas osteoporóticas, la combinación de fracturas vertebrales prevalentes, la edad y la DMO es el mejor predictor de futuras fracturas vertebrales.

Un estudio canadiense observó una fuerte correlación lineal entre la tasa de fractura predicha y la real ($r = 0,95$), aunque en mujeres mayores de 77 años la tasa observada excedió la estimación, hecha con el FRAX de Suecia, dada la similitud de datos epidemiológicos entre ese país y la provincia de Manitoba.¹⁷

Hace un año calculé el RA de fracturas de cadera en un centenar de pacientes consecutivas que acudieron para hacer densitometría de cadera (edad promedio 70 años, 46% con osteoporosis densitométrica, y 44% con antecedentes de fractura) mediante dos métodos: FRAX Argentina, y el nomograma de Nguyen y col.¹⁸ Obtuve resultados dispares: $27,4 \pm 19,0\%$ (Nguyen) vs. $2,7 \pm 3,1$ (FRAX). Esto puede atribuirse a que las caídas no son consideradas en el algoritmo FRAX, mientras que sí entran en el cálculo mediante el nomograma de Nguyen. Una comparación similar fue hecha en Polonia en más de 2.000 mujeres postmenopáusicas, 28% de las cuales habían sufrido al menos una caída en el año previo: si bien hubo una concordancia del 80% entre ambos métodos, el análisis ROC otorgó mejor desempeño para determinar el RAF al método de Nguyen.¹⁹ Es oportuno subrayar acá que especialmente en la población añosa las caídas son un importantísimo factor predisponente para fracturas. En un estudio de 236 varones y 662 mujeres mayores de 50 años que concurrían a un centro de atención primaria en la zona centro de Rosario, un tercio había sufrido una caída en el año previo (22,5% de los varones y 37,4% de las mujeres), con mayor frecuencia de caídas conforme avanzaba la edad ($p = 0,01$). La consecuencia de la caída fue una fractura en 13% de los casos.²⁰

La prueba de fuego de la exactitud del FRAX para predecir el RAF vendrá sin duda de su aplicación al estudio de grandes grupos de pacientes cuyos datos fracturarios puedan ser bien documentados a lo largo de varios años de seguimiento. Una publicación en este sentido refiere la experiencia hecha en la cohorte de Framingham, en la que 5.248 pacientes de 65 años de edad promedio fueron seguidos por casi 10 años. La predicción por FRAX fue de 166 fracturas de cadera; se observaron 163. Sin embargo, FRAX subestimó el RAF en 32% entre personas de 76-90 años de edad; y lo sobreestimó en 27% entre los de 40-75 años.²¹ Similar observación (subestimación del riesgo en mujeres añosas) se hizo al aplicar el modelo FRAX a la cohorte de mujeres de Lyon (OFELY).²² Del Río y col. analizaron una numerosa cohorte de mujeres barcelonesas con el FRAX España, y hallaron un cociente de 3,1 (IC 95%: 2,8-3,5) entre fracturas observadas y esperadas; esta subestimación fue independiente del T-score inicial, del número de FR y del tiempo de seguimiento.²³

Se puede concluir entonces que el FRAX es un instrumento interesante capaz de brindar una estimación ajustada del riesgo de fracturas osteoporóticas, aun en ausencia del dato de la DMO, pero que mejoraría la exactitud de la predicción, sobre todo en la población de mayor edad, si introdujera el dato de las caídas en el algoritmo.

Como siempre, debe quedar claro que la correcta evaluación del riesgo absoluto de fractura en pacientes individuales dependerá sobre todo de un ponderado juicio clínico.



Referencias

1. FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool. En <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
2. Claus-Hermberg H, Bagur A, Messina OD, Negri AL, Schurman L, Sánchez A. FRAX™: un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fracturas a 10 años. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 571-5.
3. Leslie WD, for the Manitoba Bone Density Program. Absolute fracture risk reporting in clinical practice: A physician-centered survey. *Osteoporos Int* 2008; 19: 459-63.
4. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1339-44.
5. Masoni A, Morosano M, Tomat MF, Pezzotto MF, Sánchez A. Factores de riesgo para osteoporosis y fracturas de cadera. Análisis multivariado. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 423-8.
6. Morales-Torres J, Clark P, Delezé-Hinojoza M, et al. Fracture risk assessment in Latin America: is Frax™ an adaptable instrument for the region? *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1085-91.
7. Leslie WD, Lix L, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. Direct Comparison of Four National FRAX® Tools for Fracture Prediction. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Toronto, 2010.
8. Moayyeri A. The importance and applications of absolute fracture risk estimation in clinical practice and research. *Bone* 2009; 45: 154-7.
9. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21(Suppl 2): S407-13.
10. Tosteson ANA, Melton III LJ, Dawson-Hughes B, et al. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19: 437-47.
11. McCloskey EV, Johansson H, Oden A et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy. Additional results from a double blind, placebo controlled randomised study. *Osteoporos Int* 2009; 20:811-8.
12. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX®. *Bone* 2009; 44: 49-54.
13. Ström O, Macarios D, Badamgarav E, et al. A UK Denosumab cost-effectiveness model incorporating FRAX® and adherence (Abstract). Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.
14. Johansson H, Kanis JA, Oden A, Johnell O, McCloskey E. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1675-82.
15. Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. Predictive value of FRAX® for the prediction of major osteoporotic fractures: The OPUS study. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Toronto, 2010.
16. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1793-9.
17. Leslie WD, Tsang JF, Lix LM. Validation of ten-year fracture risk prediction: A clinical cohort study from the Manitoba Bone Density Program. *Bone* 2008; 43: 667-71.
18. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1431-44.
19. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, et al. Ten-year probability of osteoporotic fracture in

- 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al. Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 2010; 46: 1661-7.
20. Morosano M, Masoni A, Sánchez A, Pezzotto S. Falls in subjects with and without osteoporotic fractures from a sample of primary care (PC) patients living in Rosario City, Argentina (Abstract). *Osteoporos Int* 2010; 21(Suppl 2): S79.
 21. Samelson E, Berry S, Goldberg J, et al. Comparison of 10-year probability of hip fracture predicted by FRAX and observed hip fracture incidence in the Framingham Osteoporosis Study (Abstract). Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.
 22. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas P, Chapurlat R. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.
 23. Del Río L, Tebe C, Johansson H, et al. Application of the WHO fracture risk assessment tool FRAX[®] in a Spanish population. Comunicación a la Reunión Anual de la *American Society for Bone and Mineral Research*; Denver, 2009.



ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS SEGÚN FRAX™ EN MUJERES ADULTAS ARGENTINAS*

María Elena Torresani,^{1**} María Laura Oliva,¹ María Laura Rossi,¹ Constanza Echeverría,¹ Laura Maffei²

1) Carrera de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

2) Fundación para la Investigación de las Enfermedades Endocrino Metabólicas (FIEEM), e Investigación Clínica Aplicada (ICA).

Resumen

Objetivos: Estimar el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores (RFO) y fractura de cadera (FRC) según FRAX™ y su asociación con los factores de riesgo individuales contemplados por este método en mujeres adultas argentinas. Metodología: Estudio transversal; muestra consecutiva de 146 mujeres (40-75 años), que asistieron a FIEEM-ICA (Buenos Aires, 2008-2009) como parte del Proyecto UBACyT M441. Variables dependientes: RFO <10%; ≥10% y RFC ≤3%; >3% según FRAX™ (OMS, *Fracture Risk Assessment Tool*). Variables independientes: Edad: <60 años; 60-75 años. Sumatoria Factores de Riesgo de Fracturas (FRF): 0-1 FRF; 2 FRF (Antecedentes de fractura personal y de los padres de fracturas, Tabaquismo, Glucocorticoides, Artritis reumatoidea, Alcohol, Osteoporosis secundaria). Análisis con SPSS 15,0;

Cociente de probabilidad (OR) con intervalos de confianza 95% (IC) y $p < 0,05$. Resultados: Edad promedio: 60,0±6,3 años; IMC promedio: 27,6±5,0 kg/m². Tenían peso saludable (IMC < 27,3 kg/m²) el 52,7%, sin casos de bajo peso. Mayoritariamente el RFO fue <10% (88,4%; IC: 82,8-93,9) y el FRC ≤3% (90,4%; IC: 85,3-95,5). Las mujeres ≥60 años presentaron significativamente RFO ≥10% (OR: 21,52, IC: 2,77-167,25; $p < 0,0001$) y RFC >3% (OR: 16,58, IC: 2,10-130,49; $p < 0,0001$) que las de menor edad. El 84,2% (IC: 77,9-90,5) presentó 0 a 1 FR individuales contemplados en FRAX™, prevaleciendo el hábito tabáquico: 24,7% (IC: 17,3-31,9), glucocorticoides: 15,8% (IC: 9,5-22,0), fracturas personales previas: 14,4% (IC: 8,3-20,4) y de los padres: 13,7% (IC: 7,8-19,6). Hubo asociación significativa entre RFO y RFC con fracturas personales previas ($p < 0,0001$) y con ingesta de glucocorticoides ($p < 0,01$). Conclusiones: La

* Este trabajo forma parte del Proyecto UBACyT M441 (subsidiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires), y fue presentado en el IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Florencia (Italia), mayo de 2010.

** Dirección postal: Dra. María Elena Torresani. Carrera de Nutrición UBA, Marcelo T. de Alvear 2202, 4º Piso. C1122AAJ, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: mtorresani@fmed.uba.ar

edad, las fracturas personales previas y los glucocorticoides presentaron asociación significativa con el RFO y RFC.

Palabras claves: FRAX™, Riesgo absoluto, Fractura de cadera, Fracturas Osteoporóticas, Argentina.

Summary

ESTIMATION OF THE RISK OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN ADULT WOMEN IN ARGENTINA ASSESSED BY FRAX™

Aims: To estimate the risk of major osteoporotic fractures (OFR) and probability of hip fractures (HFP) assessed by FRAX™ and its association with individual risk factors considered by this method in adult Argentinean women. Methods: Cross-sectional study; consecutive sample of 146 women (40 to 75 years), attending FIEEM-ICA (Buenos Aires, Argentina 2008-2009). Dependent variables: Risk of major osteoporotic fractures (<10%; ≥10%); Probability of hip fracture (≤3%; >3%). Independent variables: Age: <60 yr and 60-75 yr. Sum of Risk Factors (RF): 0-1 RF; ≥2 RF (Personal and parental history of fracture, Smoking, Glucocorticoids, Rheumatoid arthritis, Alcohol, Secondary osteoporosis). Analysis with SPSS 15.0; OR with 95% confidence interval (CI) and $p < 0.05$. Results: Age 60 ± 6.3 yrs. BMI 27.6 ± 5.0 kg/m². Healthy weight (BMI <27.3 kg/m²) in 52.7% of the patients; none showed low BMI. OFR and HFP for most of the sample: <10% (88.4%, CI 82.8-93.9) and ≤3% (90.4%, CI 85.3-95.5) respectively. Women ≥60 yr had significantly OFR ≥10% (OR 21.52 CI= 2.77-167.25- $p < 0.0001$) and HFP >3% (OR 16.5, CI 2.10-130.49 $p < 0.0001$) than younger patients. The 84.2% (CI= 77.9-90.5) had 0-1 individual RF. The most prevalent were smoking: 24.7% (CI= 17.3-31.9), use of glucocorticoids: 15.8% (CI= 9.5-22.0), previous personal fracture: 14.4% (CI= 8.3-20.4) and parental fractures: 13.7% (CI= 7.8-19.6). There was significant association between

OFR or HFP, and previous personal fracture ($p < 0.0001$), and glucocorticoid use ($p < 0.01$). Conclusions: Age, previous personal fractures and use of glucocorticoids were significantly associated with OFR and HFP.

Keywords: FRAX™, osteoporotic fractures, Argentina.

Introducción

El envejecimiento poblacional ha generado un incremento significativo en la prevalencia de osteoporosis, lo cual representa un problema de salud pública a nivel mundial. Afecta a millones de personas en el mundo y conlleva al aumento del número de fracturas osteoporóticas, siendo éstas motivo frecuente de morbilidad y de discapacidad a medida que aumenta la edad, además de imponer una carga económica considerable a los servicios de salud.^{1,2}

Si bien todas las fracturas osteoporóticas están asociadas con una morbilidad significativa, son las fracturas de cadera y vertebrales las que además se asocian con una mayor mortalidad.³

Las fracturas vertebrales en las mujeres latinas tienen características similares a las de otros países, aumentando su prevalencia con la edad. Recientemente, en el estudio LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) se encontró una prevalencia de fracturas vertebrales asintomáticas del 11,2% en más de 1.900 mujeres mayores de 50 años de Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto Rico.⁴ La prevalencia fue similar en los cinco países, siendo del 6,9% en mujeres entre los 50 y 59 años, del 10,2% cuando la edad fue entre 60 y 69 años, del 18% en mujeres entre 70 y 79 años y del 27,8% en las que presentaron 80 años ó más. Teniendo en cuenta todos los grupos etarios, México presentó la prevalencia más alta de fracturas (19,2%), seguida de Argentina (16,2%); Puerto Rico tuvo la más baja (12%), no siendo significativa las diferencias entre países.

La prevención de las fracturas osteoporóticas es considerada esencial para el mantenimien-



to de la salud, de la calidad de vida y de la capacidad de mantener la independencia en la edad adulta. En este sentido, poder identificar el riesgo de fracturas como parte de la evaluación global de un individuo permite detectar los umbrales de evaluación e intervención a fin de orientar estrategias terapéuticas adecuadas.

La predicción de la aparición de fracturas mediante la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) podría ser mejorada aplicando algoritmos que permitan incorporar los factores de riesgo clínicos estudiados con niveles de evidencia en su asociación.⁵⁻⁷

Con el propósito de determinar con mayor precisión el riesgo de fracturas, la OMS aprobó en el año 2008 la aplicación de un Algoritmo de Riesgo Absoluto de Fractura (*FRAX™ Fracture Risk Assessment Tool*) que calcula la probabilidad de fracturas de cadera y de las fracturas osteoporóticas mayores (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera u hombro) a diez años, basado en el consenso de diez bases mundiales con datos provenientes de grupos poblacionales de Europa, América del Norte, Asia y Australia.⁸

FRAX™ representa una herramienta que combina factores de riesgo clínicos relacionados con la incidencia de ruptura ósea,⁹ como la edad actual, género, historia personal de fracturas, historia de fractura de cadera en los padres, hábito tabáquico actual, uso previo o actual de glucocorticoides orales, ingesta de alcohol de tres o más vasos por día, osteoporosis secundaria, índice de masa corporal y densidad mineral ósea de cuello femoral (opcional).

Los resultados del riesgo estimado varían de forma marcada en distintas regiones del mundo.¹⁰ Así, el modelo FRAX™ necesita calibrarse para los países donde se conoce la epidemiología de las fracturas y muerte asociada. Actualmente son relativamente pocos los países con suficiente información para construir modelos FRAX™. A la fecha sólo se encuentra disponible para 26 países contemplados en el cálculo; la Argentina fue incorpo-

rada en septiembre de 2009. Para los países que no disponen aún de datos específicos de FRAX™, se recomienda usar la herramienta con los datos epidemiológicos del país que más se asemeje.

Su utilidad se acrecienta en el primer nivel de atención con la finalidad de detectar grupos de alto riesgo y optimizar los recursos de diagnóstico y tratamiento oportuno disponibles, y además en la práctica clínica representa un instrumento de ayuda en la toma de decisiones para el tratamiento.

En la actualidad las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento están siendo modificadas y las decisiones terapéuticas se están tomando en función del riesgo más que en base a los valores de la DMO. En consecuencia es importante definir los umbrales de intervención y evaluación para cada país, ya que valores propuestos para determinadas regiones en base a los análisis respectivos de costo-efectividad, pueden no ser aplicables a otros países.¹¹⁻¹⁵

La mayoría de los países aún no han establecido los umbrales de intervención. Países como Reino Unido lo sitúan en el 7%,¹⁶ y en Japón se considera adecuado un riesgo del 10%, para cualquier tipo de fractura.¹² La Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) de los Estados Unidos establece como umbral de tratamiento un riesgo de fracturas de cadera del 3% en el transcurso de diez años, y del 20% de fracturas osteoporóticas mayores, valores que corresponden al riesgo promedio para el 65% de las mujeres blancas.¹⁴ Este umbral permitiría cubrir el tratamiento de este porcentaje de mujeres mayores de 65 años, a bajo costo y con beneficios esperados mayores.

Teniendo en cuenta la necesidad de disponer de mayores datos epidemiológicos representativos, se planteó como objetivo de este trabajo, estimar el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y fractura de cadera proyectado a diez años en mujeres adultas argentinas, utilizando la metodología FRAX™ recientemente contemplada para nuestro país. Y

asociar el riesgo obtenido con los diferentes factores de riesgo individuales contemplados por este método.

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo un diseño analítico transversal prospectivo para cumplir los objetivos del trabajo. La muestra se autoconformó en forma consecutiva y por conveniencia, con 146 mujeres adultas argentinas, como parte del Proyecto UBACyT 441, mayores de 40 años, que asistieron por primera vez a la consulta nutricional de la Fundación para la Investigación de las Enfermedades Endocrino Metabólicas (FIEEM) e Investigación Clínica Aplicada (ICA) en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires durante el período mayo 2008 a mayo 2009, sin terapia de reemplazo hormonal, sin diagnóstico ni tratamiento de su balance fosfocálcico y que asintieron participar de la misma.

Se consideró como variable dependiente al *Riesgo de Fracturas* en los próximos 10 años determinado por FRAX™ (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*). Se categorizó el riesgo según el tipo de fracturas, tomando en cuenta los criterios establecidos para el umbral de tratamiento por la Fundación Nacional de Osteoporosis de los Estados Unidos.¹⁵ Para el *Riesgo de Fracturas osteoporóticas mayores* (fémur, húmero, radio y muñeca) se consideró <10% y ≥10%. Para el *Riesgo de Fractura de cadera* se consideró ≤3% y >3%. Como variables independientes se tuvieron en cuenta los *Factores clínicos de Riesgo de Fracturas* contemplados en FRAX™ (Edad categorizada para este trabajo en < 60 años y 60 a 75 años; antecedentes de fractura personal previa; antecedente de fractura de cadera en los padres; tabaquismo actual activo; uso actual de glucocorticoides orales, o anterior por más de 3 meses; artritis reumatoide con diagnóstico confirmado; osteoporosis secundaria y alcohol: 3 copas o más por día) y la *Sumatoria de Factores de Riesgo de Fracturas*: 0 a 1 Factores de Riesgo y 2 ó más Factores de Riesgo, en la tota-

lidad de la muestra encuestada y a su vez en los dos grupos de edad contemplados.

Recolección de los datos y análisis estadístico:

Se realizó medición directa del peso y talla según técnicas estandarizadas y por interrogación directa se obtuvieron los datos referidos a los factores de riesgo clínicos individuales. Se calculó el riesgo global de fracturas a 10 años por la herramienta FRAX™ disponible en la web para el modelo argentino.¹⁷ Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS 15.0, calculando el cociente de probabilidades (*Odds Ratio*, OR) con intervalo de confianza (IC) del 95% y diferencia de proporciones para las variables correspondientes empleando la prueba exacta de Fisher con valor $p < 0,05$.

Resultados

La edad promedio de la muestra fue de $60 \pm 6,3$ años y el IMC promedio fue de $27,6 \pm 5,0$ kg/m², presentando el 52,7% un peso saludable (IMC <27,3 kg/m²) sin registrarse mujeres con peso corporal bajo.

Como se observa en la Tabla 1, el 84,2% (IC 77,4-89,9) de la muestra presentó entre 0 y 1 FR individuales contemplados en FRAX™, siendo los factores más prevalentes el hábito tabáquico: 24,7% (IC: 17,3-31,9), el uso de glucocorticoides orales: 15,8% (IC: 9,5-22,0), los antecedentes personales de fractura previa: 14,4% (IC: 8,3-20,4) y antecedentes familiares de fractura en los padres: 13,7% (IC: 7,8-19,6).

Al categorizar el riesgo global de fractura de cadera según FRAX™, siguiendo los criterios establecidos para el umbral de tratamiento por la NOF, la mayoría de la muestra estudiada presentó un riesgo de fracturas osteoporóticas mayores <10% (88,4%; IC: 82,8-93,9) y un riesgo de fractura de cadera ≤3% (90,4%; IC: 85,3-95,5).

Las mujeres menores de 60 años presentaron un riesgo medio de fracturas osteoporóticas mayores en los próximos 10 años de $2,6 \pm 2,2\%$ y un riesgo de fractura de cadera



Tabla 1: Descripción de la muestra de mujeres posmenopáusicas argentinas, 2008-2009.

Características de la muestra (n:146)		n	%	IC95%
Peso saludable (IMC < 27.3)		77	52,7	44,3-61,2
Edad	< 60 años	75	51,4	42,9-59,8
	60 a 75 años	71	48,6	40,2-57,1
Riesgo Global de fracturas osteoporóticas según FRAX™	< 10 %	129	88,4	82,8-93,9
	≥ 10 %	17	11,6	6,1-17,2
Riesgo Global de fracturas de cadera según FRAX™	≤ 3 %	132	90,4	85,3-95,5
	> 3 %	14	9,6	4,5-14,7
Factores de riesgo individuales para FRAX™	Fractura previa	21	14,4	8,3-20,4
	Padres con fractura	20	13,7	7,8-19,6
	Tabaquismo	36	24,7	17,3-31,9
	Glucocorticoides	23	15,8	9,5-22,0
	Artritis reumatoide	4	2,7	0,7-6,9
	Osteoporosis 2°	2	1,4	0,2-4,7
	Consumo de alcohol	2	1,4	0,2-4,7
Sumatoria de factores de riesgo individuales	0 a 1 FR	123	84,2	77,9-90,5
	≥ 2 FR	24	16,4	10,1-22,8

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

de $0,46 \pm 0,65\%$. En las mujeres de 60 a 75 años, el riesgo medio de fracturas osteoporóticas mayores en los próximos 10 años fue de $8,29 \pm 4,83\%$ y el riesgo de fractura de cadera de $2,40 \pm 2,22$ (Tabla 2).

Al asociar el riesgo de fracturas con la variable edad, las mujeres con edad ≥ 60 años presentaron un riesgo $\geq 10\%$ de fracturas osteoporóticas mayores (OR: 21,52; IC: 2,77-167,25; $p < 0,0001$) y un riesgo $> 3\%$ de

Tabla 2: Valor medio del riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y fractura de cadera según edad en mujeres posmenopáusicas argentinas, 2008-2009.

Riesgo de Fracturas	Edad			
	< 60 años		60 a 75 años	
	X	DE	X	DE
Osteoporóticas Mayores	2,60	2,20	8,29	4.83
De Cadera	0,46	0,65	2,40	2.22

x: media DE: desvío estándar

En la Figura 1 se muestra la media del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera proyectado a 10 años, observándose su aumento exponencial según los rangos de edad.

fractura de cadera (OR: 16,58; IC: 2,10-130,49; $p < 0,0001$) significativamente superior al de las de menor edad (Tabla 3). En las Figuras 2 y 3 puede observarse el aumento del riesgo de fracturas osteoporó-

Tabla 3: Categorías de riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y fractura de cadera según edad en mujeres posmenopáusicas argentinas, 2008-2009.

Edad	Riesgo de Fracturas							
	Osteoporóticas Mayores				De Cadera			
	< 10%		≥ 10%		≤ 3%		>3%	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 60 años (n: 75)	74	98,7	1	1,3	74	98,7	1	1,3
60 a 75 años (n: 71)	55	77,5	16	22,5	58	81,7	13	18,3

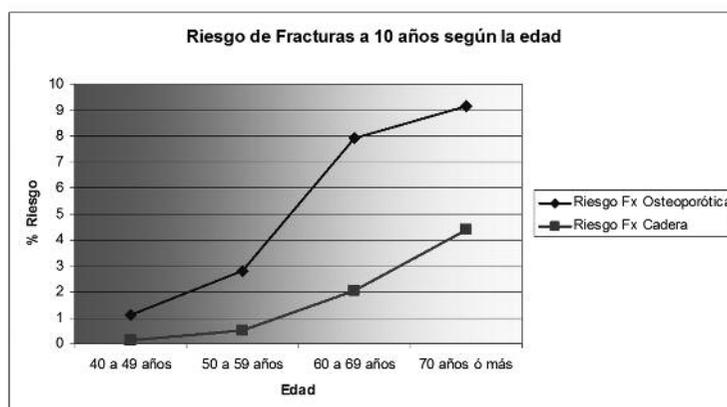
OR para Fracturas osteoporóticas: 21,52 (IC: 2,77-167,25) p< 0,0001

OR para Fractura de cadera: 16,58 (IC: 2,10-130,49) p< 0,0001

ticas mayores y de cadera, en función de la edad y de la sumatoria de los factores de riesgo presentados.

A su vez, en las Tablas 4 y 5 se presenta la distribución de los factores de riesgo individuales contemplados en FRAX™, observán-

Figure 1



Categorías de Edad	Riesgo Fracturas Osteoporóticas		Riesgo Fracturas de Cadera	
	x	DE	x	DE
40 a 49 años	0,95	0,30	0,1	0,03
50 a 59 años	2,49	2,26	0,46	0,68
60 a 69 años	7,19	4,81	1,74	1,86
70 a 75 años	10,94	1,20	4,44	1,83

Figure 2

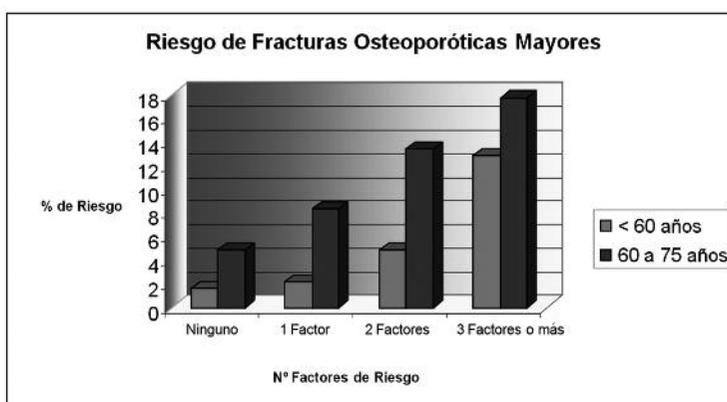
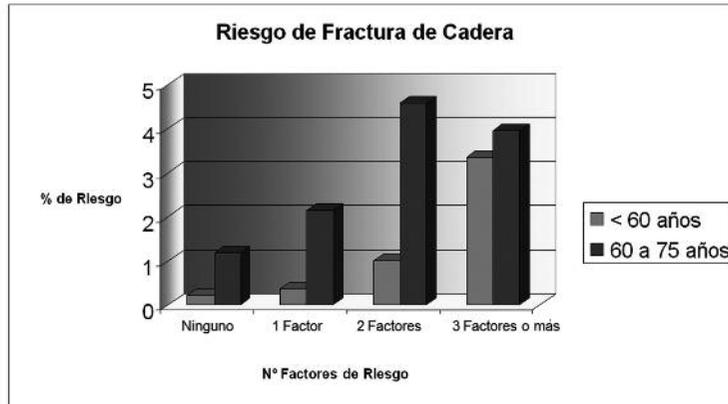




Figure 3



dose que el mayor riesgo de fracturas osteoporóticas mayores y de cadera se asoció significativamente con los antecedentes de frac-

tura personal previa ($p < 0,0001$) y el uso de glucocorticoides orales ($p < 0,01$).

En el grupo de mujeres con riesgo menor, ya

Tabla 4: Asociación de los factores de riesgo individuales con el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores en mujeres posmenopáusicas argentinas, 2008-2009.

Factores de Riesgo individuales	Riesgo Fracturas Osteoporóticas Mayores				Valor p
	Riesgo < 10 % (n:129)		Riesgo ≥ 10 % (n:17)		
	n	%	n	%	
Fractura previa	12	9,3	9	52,9	0,000
Fractura cadera padres	16	12,4	4	23,5	0,25
Tabaquismo	32	24,8	4	23,5	1,00
Glucocorticoides	15	11,6	8	47,1	0,001
Artritis Reumatoide	2	1,5	2	11,8	0,067
Osteoporosis secundaria	1	0,8	1	5,9	0,22
Alcohol	0	0,0	2	11,8	-

$p < 0,05$

Tabla 5: Asociación de los factores de riesgo individuales con el riesgo de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas argentinas, 2008-2009.

Factores de Riesgo individuales	Riesgo Fractura de Cadera				Valor p
	Riesgo ≤ 3 % (n: 132)		Riesgo > 3 % (n:14)		
	n	%	n	%	
Fractura previa	13	9,8	8	57,1	0,000
Fractura cadera padres	17	12,9	3	21,4	0,41
Tabaquismo	31	23,5	5	35,7	0,33
Glucocorticoides	17	12,9	6	42,8	0,01
Artritis Reumatoide	2	1,5	2	14,3	0,46
Osteoporosis secundaria	1	0,7	1	7,1	0,18
Alcohol	0	0,0	2	14,3	-

$p < 0,05$

sea de fracturas osteoporóticas <10% o de fractura de cadera \leq 3%, los factores de riesgo individuales más prevalentes fueron el tabaquismo, seguido de los antecedentes de fractura de los padres y el uso de glucocorticoides orales. Mientras que en el grupo de mayor riesgo (riesgo de fracturas osteoporóticas \geq 10 % y fractura de cadera >3%), los factores más prevalentes fueron los antecedentes personales de fracturas previas y el uso de glucocorticoides orales.

Discusión

Las fracturas que se relacionan con la osteoporosis incrementan la discapacidad, la dependencia y el riesgo de muerte en la población adulta, impactando desfavorablemente sobre la salud pública. Con el propósito de estimar el riesgo de fracturas de un individuo se han desarrollado distintas herramientas para su cálculo, si bien en su diseño no siempre se consideran todos los factores de riesgo a los cuales determinadas poblaciones están expuestas.

Los riesgos de fracturas óseas aumentan con la edad, y son más frecuentes en la población femenina. Así, mientras en este trabajo se observó que la mayoría de las mujeres presentó riesgo proyectado a 10 años de fracturas osteoporóticas y de fractura de cadera menor al 10% y 3% respectivamente, Fujiwara y col. reportan para la población japonesa valores superiores al 5% a partir de los 50 años con un incremento progresivo hasta un 20% a los 80 años de edad.¹² En nuestra investigación sólo 2 mujeres presentaron un riesgo de fracturas osteoporóticas mayores superior al 20%.

En un trabajo recientemente publicado por Gómez Navarro,¹⁸ el riesgo absoluto de fracturas osteoporóticas en mujeres pertenecientes a una zona rural de España, determinado por FRAX™, fue del $8,1 \pm 7,9$ y el riesgo de fractura de cadera del $3,7 \pm 5,3$.

El score de riesgo propuesto por Kanis y aprobado recientemente por la OMS,⁸ permite seleccionar tablas que proporcionan la probabilidad de fractura de acuerdo con el IMC o

con la escala T-score para la DMO en el cuello femoral. Sin embargo, cuando se dispone de ambos datos, es esta última variable la que mejora la predicción del riesgo.

Cuando Kanis y col. analizaron la población de Reino Unido en ausencia de los valores de DMO, la probabilidad de fractura de cadera en mujeres con un IMC fijo (25 kg/m^2) se extendió a partir de valores de 0,2% a los 50 años para mujeres sin presencia de factores de riesgo, hasta el 22% en la edad de 80 años con una historia parental de fractura de cadera.⁹ En nuestro trabajo, se calculó el riesgo de fracturas considerando el IMC, por no contar en la totalidad de la muestra con los datos de la DMO.

Siendo el riesgo de fracturas multifactorial, mientras más factores de riesgo estén presentes, mayor será el riesgo de fracturas. En consecuencia numerosos consensos e investigaciones han dado cuenta de la importancia de contemplar los diferentes factores de riesgo involucrados en las mismas.

En una investigación llevada a cabo en población norteamericana por Dawson-Hughes y col.,¹⁵ ante la ausencia de cualquier factor de riesgo clínico, la probabilidad a diez años de fractura de cadera fue solamente cercana al 1%. Cuando, por el contrario los valores T-score de DMO eran menores a -2,0 por DXA y se combinaban con un factor de riesgo clínico, la estimación absoluta de la probabilidad de la fractura fue superior al 3% en todos los casos. En nuestra investigación, al analizar la sumatoria de factores de riesgo presentes, se observó que las mujeres que presentaron 3 ó más factores de riesgo, superaban el 3% de riesgo de fracturas de cadera independientemente de la edad, mientras que en las mujeres que presentaron 2 factores de riesgo, sólo superaban el 3% de riesgo aquéllas que tenían 60 años o más.

El modelo FRAX™ acepta edades entre 40 y 90 años, calculando las probabilidades a 40 y 90 años respectivamente, cuando se introducen edades inferiores o superiores a las mencionadas. En este trabajo se consideró el



rango etario de 40 a 75 años por considerar a la caída estrogénica por la edad como uno de los principales responsables de la pérdida de densidad mineral ósea y su consiguiente impacto sobre el riesgo de fracturas y osteoporosis.

Entre los factores de riesgo de este grupo de mujeres estudiadas, además de la variable edad, también se asociaron significativamente la historia personal previa de fracturas y el uso de glucocorticoides orales. Según estudios realizados por Raisz,¹⁹ la historia previa de fracturas, independientemente de la DMO, es el factor más importante para la predicción de fracturas osteoporóticas. Este autor ha demostrado cómo aumenta el riesgo de otras fracturas por un factor de 8, siendo mayor durante el primero o segundo año luego del episodio inicial.

A diferencia del trabajo realizado por Gómez Navarro,¹⁸ donde se observó que la prevalencia de antecedentes de fractura previa en las mujeres estudiadas casi duplica a la de fractura de cadera en sus progenitores (15,8% vs. 7,9%), en nuestro trabajo se encontraron cifras similares (14,4% vs. 13,7%). Igual que en el trabajo mencionado fue muy baja o nula la prevalencia de artritis reumatoidea, osteoporosis secundaria y consumo de alcohol. Sin embargo, mientras en el grupo de mujeres españolas el uso de glucocorticoides orales fue sólo del 1,3%, en las mujeres argentinas fue del 15,8%. Los resultados obtenidos en esta investigación señalan la relevancia de la prevención en esta etapa de la vida de la mujer, concordando así con la postura de los nuevos lineamientos NOF, que sostienen que hay que anticiparse y actuar oportunamente.²⁰

Conclusiones

La edad, el antecedente de fracturas personales previas y el uso de glucocorticoides fueron las variables que se asociaron estadísticamente con el riesgo aumentado de fracturas osteoporóticas mayores y el riesgo de fractura de cadera en la muestra de mujeres argentinas estudiadas.

Debido a la debilidad metodológica del trabajo relacionada con las características de la muestra, por tratarse de un trabajo epidemiológico llevado a cabo en un grupo relativamente pequeño de mujeres, los resultados no pueden ser extrapolados a toda la población de mujeres en edad adulta, siendo necesaria la ampliación del tamaño muestral para enriquecer las conclusiones de este trabajo y su comparación con investigaciones de referencia.

Dado que las fracturas vertebrales y de cadera representan una enorme carga para el sistema de salud debido a los altos costos económicos en la atención de las mismas, más los costos derivados de la discapacidad que ellas producen, se debería evaluar la presencia de los factores de riesgo de fracturas, con el fin de determinar la necesidad de medir la DMO también en aquellos casos donde aún no está indicada su realización.

Una vez que los diferentes organismos, tanto nacionales como internacionales^{21,22} arriben a un consenso acerca de los puntos de corte para definir la intervención, FRAX™ representará una herramienta epidemiológica potente, sencilla y económica para determinar el riesgo de fracturas y lograr una intervención temprana, que permita dirigir estrategias de prevención clínica y beneficiar a la mayoría de la población.

(Recibido: julio de 2010.

Aceptado: agosto de 2010)

Referencias

1. World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. Report of a WHO Scientific Group. Geneva 2003 (WHO Technical Report Series, No. 921).
2. Alonso González L, Vásquez GM, Molina JF. Epidemiology of osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol* 2009; 16: 61-75.
3. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2006; 32:617-29.

4. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, Jaller JJ et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 2: 275-82.
5. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1109-17.
6. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J y cols. The use of clinical risk factors enhances the performance of bone mineral density in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1033-46.
7. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007 *Rev Arg Osteol* 2007; 6(3): 27-42.
8. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. Geneva, World Health Organization 2008.
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women in the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97.
10. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1237-44.
11. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.
12. Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX™). *Osteoporos Int* 2008; 19:429-35.
13. Kanis JA, Adams J, Borgstrom F, Cooper C, Jonsson B, Preedy D et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 4-15.
14. Tosteson ANA, Melton III LJ, Dawson-Hughes B, et al. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19:437-47.
15. Dawson-Hughes B, Tosteson ANA, Melton III LJ, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008; 19:449-58.
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. National Osteoporosis Guidelin Group. *Osteoporos Int* 2008; 19:1395-408.
17. FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool. En <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>; consultado Jul 09, 2010.
18. Gómez Navarro R. Aplicación de la Herramienta FRAX™ para la determinación del riesgo de fracturas en mujeres de un ámbito rural. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84:321-30.
19. Raisz LG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:164-71.
20. National Osteoporosis Foundation. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: *National Osteoporosis Foundation* 2008.
21. Claus-Hermberg H, Bagur A, Messina OD, Negri AL, Schurman L, Sánchez A. FRAX™: un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fracturas a 10 años. *Medicina* (B. Aires) 2009; 69:571-5.



ARTÍCULO ESPECIAL / *Special Article*

EPIDEMIOLOGÍA Y COSTOS FINANCIEROS DE LA OSTEOPOROSIS EN ARGENTINA, 2009*

Francisco R. Spivacow^{1**}, Ariel Sánchez²

1) Ex-Presidente, Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO). Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

2) Ex-Presidente, Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Centro de Endocrinología, Rosario (Santa Fe).

Resumen

La osteoporosis es un problema de salud pública que afecta a hombres y mujeres de mayores de 50 años. La consecuencia más seria de la osteoporosis es la fractura. Aproximadamente 40% de mujeres y 13% de varones blancos de 50 años o mayores tendrán por lo menos una fractura clínica osteoporótica en la cadera, la muñeca o la columna vertebral en el resto de sus vidas. Además de la morbilidad y la mortalidad, la osteoporosis y las fracturas resultantes se asocian con costos económicos significativos relacionados a internaciones, cirugías, cuidados ambulatorios, cuidados crónicos en instituciones, incapacidad y muerte prematura. A medida que aumenta la expectativa de vida, se incrementa la población añosa, más propensa a fracturarse; es claro que la carga sanitaria y financiera de la osteoporosis crecerá a futuro en todo el mundo. En 2009, la población total de la Argentina era de 40 millones, con 10 millones de habitantes de 50 o más años de edad. La población crecerá 13% para 2050 y alcanzará 53 millones, pero la población añosa será de 19,5 millones. Por otra parte, las tasas de fertilidad están cayen-

do: mientras que el número promedio de hijos por cada mujer es 2,3, caerá a 2,0 dentro de 20 años, y a 1,8 dentro de 50 años. Esto implica que para 2050 el número de personas económicamente activas no alcanzará a subsidiar los sistemas de salud y de retiro. En consecuencia es razonable asumir que la osteoporosis tendrá un impacto económico significativo para la Argentina en los años venideros.

Estudios densitométricos locales revelan que dos de cada cuatro mujeres postmenopáusicas tienen osteopenia, una tiene osteoporosis, y una tiene densidad mineral ósea normal. Alrededor de 3,3 millones de mujeres tendrán osteopenia en 2025 y 5,24 millones en 2050. Aunque la tasa de fracturas por fragilidad es mayor en pacientes con osteoporosis, el número absoluto de fracturas es mayor en pacientes osteopénicos. En la Argentina la tasa anual promedio de fracturas de cadera es de 298 cada 100.000 mujeres >50 años, y 118 en varones, con una relación F:M de 2,5:1. Es decir que más de 34.000 fracturas de cadera ocurren cada año en la población añosa, con un promedio de 90 por día. El estudio LAVOS encontró una prevalencia general

* Publicado en Archives of Osteoporosis 2010. La versión castellana del artículo aparece acá con autorización de los editores de la publicación primaria; también se publicará en la Revista Argentina de Osteología.

** Dirección postal: Dr. Rodolfo Spivacow, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1er. piso, (1012) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo electrónico: frspivacow@gmail.com

de fracturas vertebrales de 16.2% en mujeres argentinas de 50 ó más años. Los costos de internación de fracturas de cadera y vertebrales en Argentina exceden los 190 millones de dólares estadounidenses por año. Se advierte que los costos de la osteoporosis para el sistema de Salud Pública son enormes. Sin embargo, la enfermedad no es reconocida como un problema sanitario prioritario por los gobiernos federal o provinciales. Se necesitan con urgencia esfuerzos para prevenir, diagnosticar y tratar la osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis; fracturas; epidemiología; costos; Argentina

Summary

EPIDEMIOLOGY, COSTS AND BURDEN OF OSTEOPOROSIS IN ARGENTINA, 2009

Osteoporosis is a major public health concern for elderly subjects. Old age is a risk factor for fragility fractures; countries with aging population face a heavy burden of fractures and their consequences. In 2009, the total population of Argentina was 40 million, with 10 million inhabitants aged >50 years. Population will grow 13% by 2050 and reach 53 million, but the elderly population will reach 19.5 million. Local bone mineral density studies reveal that two out of four postmenopausal women have osteopenia, one has osteoporosis, and one has a normal BMD. Around 3.3 million women will suffer from osteopenia in 2025 and 5.24 million in 2050. Although the rate of fragility fractures is higher in patients with osteoporosis, the absolute number of fractures is higher in osteopenic patients. In Argentina, the mean annual rate of hip fractures is 298 per 100.000 women >50 years, and 118 per 100.000 men, with a 2.5:1 F/M ratio. Thus, over 34,000 hip fractures occur every year among the aged population, with an average 90 such fractures per day. The LAVOS study found an overall 16.2% prevalence of vertebral fractures in Argentinean women aged 50 years or over.

Hospitalization costs of hip and vertebral fractures in Argentina exceed 190 million USD per year. Consequently, the costs of osteoporosis for the Public Health System are staggering; however, the federal or the provincial governments of Argentina do not recognize it as a priority. To conclude, efforts for the prevention and management of osteoporosis are urgently needed.

Key words: osteoporosis; fractures; epidemiology; costs; Argentina

Hallazgos principales

- Estudios de densidad mineral revelan que en la Argentina dos de cuatro mujeres de 50 o más años de edad tienen osteopenia, una tiene osteoporosis, y una es normal.
- La vejez es uno de los factores de riesgo más fuertes de fracturas por fragilidad, y en países desarrollados la incidencia de fractura de cadera es máxima a la edad de 75-79 años
- Más de 34.000 fracturas de cadera ocurren cada año en la Argentina en la población de 50 años o mayor, con un promedio de 90 fracturas diarias.
- La prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres argentinas de 50 años o mayores es 16,2%.
- Hay solamente 10 equipos diagnósticos (densitómetros óseos centrales) por millón de habitantes en el país, en capitales provinciales y otras grandes ciudades.

Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas por fragilidad en la Argentina

Introducción

La osteoporosis es un riesgo desde el punto de vista de la salud pública, que involucra a mujeres y varones mayores de 50 años. Las fracturas son la consecuencia más seria de la osteoporosis, una enfermedad en que los huesos se debilitan y se hacen más susceptibles a la ruptura. Aproximadamente 40% de mujeres blancas y 13% de hombres de 50 y más años de edad sufren por lo menos una fractura osteoporótica clínica en la cadera, la muñeca o la



columna vertebral a lo largo de su vida.¹ Además de la morbilidad y la mortalidad, la osteoporosis y las fracturas por fragilidad se asocian a un costo significativo en relación a internaciones, cirugía, rehabilitación, cuidados a largo plazo, incapacidad y muerte prematura. Los gastos en salud atribuibles a las fracturas osteoporóticas en los EUA rondan los 14 mil millones de dólares.² A medida que crece la expectativa de vida aumenta la población añosa, proclive a fracturarse, y resulta cierto que el peso financiero y sanitario de la osteoporosis aumentará en el futuro en todo el mundo.

La población argentina crecerá un 13% para 2050, pero la población mayor de 50 años, es decir, la población susceptible, crecerá un 20%. Por otro lado, está cayendo la tasa de fertilidad: mientras que actualmente el número promedio de hijos por cada mujer es de 2,3, caerá a 2,0 dentro de 20 años, y a 1,8 dentro de 50 años.³ Esto implica que para 2050 el número de personas económicamente activas podría no ser suficiente para subsidiar los sistemas de salud y de retiro. En consecuencia, es razonable asumir que la osteoporosis será una pesada carga para la Argentina en los años venideros.

Datos demográficos generales

Los países latinoamericanos, aun los limítrofes entre sí, tienen composiciones étnicas muy disímiles. La población mestiza (conformada por mezclas variables de americanos nativos, blancos, y descendientes de africanos) predomina en la mayoría de los países de la región,⁴ pero la Argentina tiene población predominantemente blanca.

En 2009, la población total de Argentina es ligeramente superior a 40 millones, con aproximadamente 10 millones de habitantes de 50 años de edad o mayores. En esta población, el cociente varones/mujeres es 1:1,2 con 4,6 millones de hombres y 5,4 millones de mujeres. Se calcula que la población aumentará a más de 53 millones para 2050 con 19,5 millones de personas con edad superior a los 50 años.³

La vejez es uno de los factores de riesgo más fuertes de fracturas por fragilidad, y en países desarrollados la incidencia de fractura de cadera es máxima a la edad de 75-79 años.⁵ Actualmente la expectativa de vida en la Argentina es de 77 años y alcanzará los 82 años en 2050.³

Prevalencia de osteoporosis y osteopenia

Algunos estudios argentinos que analizaron la densidad mineral ósea en dos sitios anatómicos axiales –columna lumbar y cuello femoral– con absorciometría dual de rayos X (DXA) revelaron que de cada cuatro mujeres mayores de 50 años una es normal, dos tienen osteopenia, y una tiene osteoporosis,⁶ de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Hacia 2025 la población estimada de mujeres mayores de 50 años será de 7,3 millones, de las cuales 3,3 millones tendrán osteopenia; para 2050 las proyecciones son 11 y 5,24 millones,⁷ respectivamente (Figura 1); el número de mujeres con osteoporosis puede estimarse en 1,65 y 2,62 millones. Aunque la tasa de fracturas por fragilidad es más alta en pacientes con osteoporosis, el número absoluto de fracturas es mayor en pacientes osteopélicos.⁸⁻¹⁰

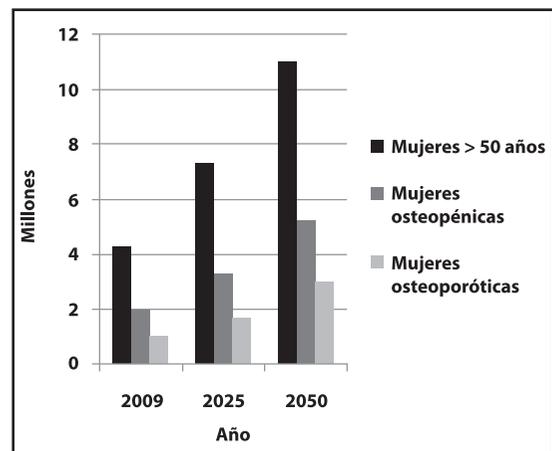


Figura 1: Número de mujeres argentinas mayores de 50 años en 2009, número de mujeres osteopélicas y osteoporóticas, y proyección para 2025 y 2050 (en millones).

Fracturas de cadera

En la Argentina la tasa media anual de fracturas de cadera, de acuerdo a siete estudios publicados, es de 298 cada 100.000 mujeres >50 años, y 118 en varones, con una relación F:M de 2.5:1.¹¹⁻¹⁷ Así, más de 34.000 fracturas de cadera ocurren cada año en la población mayor, lo que representa, en promedio, 90 de estas fracturas por día.¹⁸ Estudios epidemiológicos basados en altas hospitalarias en otros países de la región (Colombia, Chile, Brasil, México, Panamá, Perú y Venezuela) informan tasas anuales de fractura de cadera de entre 40 y 362 por 100.000 personas de 50 años o más.¹⁹ Esta disparidad puede tener causa metodológica, ya que la mayor parte de los estudios latinoamericanos usaron los diagnósticos hospitalarios de alta o muerte, con lo que probablemente muchos casos de fractura de cadera hayan quedado sin registrar. Puede calcularse que en nuestro país en 2050 habrá más de 63.000 fracturas de cadera en mujeres, y más de 13.000 en hombres.¹⁶ En el estudio más numeroso publicado, la edad promedio de los pacientes con fractura de cadera fue de 82 años en mujeres, y 79 años en varones; la mayoría de las fracturas ocurrieron durante el día, y en la casa. Más del 40% de los pacientes habían sufrido fracturas previas.¹³ En una encuesta nacional de 5.500 pacientes dados de alta de hospitales públicos durante el año 2000, 1,1% tenía diagnóstico de fractura de cadera; los pacientes operados por este tipo de fractura tuvieron una tasa de mortalidad hospitalaria del 5%.²⁰ En otro estudio, la mortalidad hospitalaria fue del 10%, y 33% de los pacientes frac-

turados murieron durante el año posterior a la fractura.¹⁴ En un estudio que recogió datos de un sistema prepago de salud, la mortalidad al año fue de las más bajas reportadas: 9,1%.¹⁵ Los factores de riesgo de fractura de cadera son alteraciones cognitivas, baja ingesta de calcio durante la juventud, deficiencia de vitamina D, edad avanzada, y baja ingesta actual de calcio.²¹

Fracturas vertebrales

Aunque la osteoporosis puede ser fácilmente diagnosticada y tratada, varios estudios han demostrado que está sub-diagnosticada y sub-tratada.²² Se calcula que sólo una de cada tres fracturas vertebrales recibe atención clínica.²³

La presencia de fracturas vertebrales indica un importante factor de riesgo de futuras fracturas osteoporóticas a nivel vertebral y también en otros sitios anatómicos. El LAVOS (*Latin-American Vertebral Osteoporosis Study*), un tamizaje radiológico en mujeres latinoamericanas de 50 años y mayores encontró una prevalencia global de fracturas vertebrales del 16,2% en la Argentina.²⁴ Estas fracturas aumentaban con la edad y en la población de más de 80 años, una de cada cuatro mujeres tenía una fractura vertebral prevalente (Tabla 1).

Este estudio identificó dos factores de riesgo significativos de fractura vertebral: antecedente de fractura y pérdida de talla. La terapia hormonal de reemplazo se asoció con 35% menores posibilidades de tener una fractura vertebral, y otro factor protector fue la actividad física, con 27% menos posibilidades.

Tabla 1. Prevalencia de fracturas vertebrales en 420 mujeres argentinas²⁴

Edad	Prevalencia % (IC 95%*)
50-59	10,4 (4,5-16,4)
60-69	13,7 (6,9-20,5)
70-79	16,8 (9,9-23,6)
≥ 80	24,4 (15,6-33,3)
79 años o menos	13,8 (10,03-17,56)
Todas las edades	16,2 (12,65-19,72)

* IC: intervalo de confianza



Calcio y Vitamina D

Varias encuestas han detectado insuficiente ingesta de calcio –con un promedio de 500 mg diarios– en la población argentina de toda edad.²⁵

A pesar de la buena heliofania en la mayor parte de las regiones del país, la prevalencia de niveles séricos insuficientes (<30 ng/ml) o deficientes (<20 ng/ml) de vitamina D es relativamente alta, no solamente en el Sur (87% de la población), sino también en la región Centro (64%) y en el Norte (52%).²⁶ La población de la Patagonia –la región más austral del país– tiene mayor riesgo de padecer hipovitaminosis D.²⁷

Costos económicos y sociales de la osteoporosis y las fracturas por fragilidad

Costo y disponibilidad de equipamiento diagnóstico

Con respecto a los recursos técnicos para el diagnóstico de la osteoporosis, hay en la Argentina siete densitómetros centrales (por absorciometría dual de rayos X –DXA–) por millón de habitantes. En todas las grandes ciudades hay tomógrafos computados, pero sólo 20 son usados para realizar mediciones de la densidad mineral ósea (tomografía computada cuantitativa –QCT–). Hay un cierto número de equipos de ultrasonido cuantitativo (QUS); su cantidad no ha podido determi-

narse con certeza. Hay cuatro equipos de QCT periférica (pQCT) y uno de pQCT de alta resolución, todos los cuales se usan exclusivamente para investigación. La práctica de la densitometría es reconocida por las obras sociales y sistemas de medicina prepaga (generalmente, una región anatómica por año). El costo promedio de la densitometría ósea (por DXA o QCT) es de 22 dólares estadounidenses (USD) por región.* La densitometría por ultrasonido no está arancelada. Sin embargo, la enorme mayoría de los efectores sanitarios públicos carecen de equipamiento densitométrico; además, el sistema nacional de salud para ciudadanos retirados y pensionados (PAMI) no reconoce la densitometría ósea de modo rutinario (las solicitudes para el estudio son sometidas a auditoría, y las autorizaciones deben esperar un trámite burocrático).

El precio de una evaluación radiológica de fracturas vertebrales (radiografías laterales de la columna dorsal y lumbar) es de USD 66. Un perfil bioquímico para evaluar el metabolismo fosfocálcico y el recambio óseo cuesta USD 60-70. El costo de una visita en consultorio oscila entre USD 7-15 y 30-50 (los primeros números representan el rango de aranceles dentro del sistema de obras sociales, y los segundos el rango de los aranceles privados). La Tabla 2 resume los costos diagnósticos para la osteoporosis en la Argentina.

Tabla 2. Costos del diagnóstico de osteoporosis

Estudio	Precio en dólares
Visita médica	7-15 (obras sociales), 30 -50 (sector privado)
Evaluación radiológica de la columna dorsal y lumbar	66
Densitometría ósea (DXA, QCT)	22
Análisis bioquímicos (metabolismo fosfocálcico + marcadores del recambio óseo)	60-70

* En este documento se han tomado valores de mercado al 30 de marzo de 2008, con un valor del dólar equivalente a \$3,16 en moneda argentina; desde entonces y hasta octubre de 2009 ha habido una inflación del 23% en los costos: el valor de un dólar es actualmente de 3,88 pesos argentinos.

Costo de las fracturas osteoporóticas

Los costos directos de tratar una fractura de cadera reciente (internación, cirugía, precio de una prótesis artificial y rehabilitación) se calcularon en USD 5.500 en 2004. La Tabla 3 muestra los costos de las fracturas de cadera considerando todos los casos registrados en un año.¹⁸ El número de fracturas vertebrales es una estimación basada en la prevalencia de estas fracturas en mujeres mayores de 60 años.²⁴

das, especialmente las que se acompañan de dolor intenso: bajo control tomográfico, se inserta una aguja en el cuerpo vertebral a través de un pedículo, y se inyecta metacrilato para estabilizar el hueso colapsado; el efecto analgésico es casi inmediato.²⁹ También se han informado mejoría de la altura del cuerpo vertebral tratado, menor ángulo de cifosis, y menor ángulo de acuñamiento después del procedimiento.³⁰⁻³² Esta técnica fue introducida en la Argentina alrededor de 1995. Hay sólo 4 centros (todos en Buenos Aires) equi-

Tabla 3. Costo de la hospitalización por fracturas en Argentina (en dólares norteamericanos por año)

	Costo esperable por caso	Número de casos	Proporción de casos que necesitan internación	Costo total
Cadera	3.800	34.000	100%	129.200.000
Vértebra	163	382.100	?	62.282.300

Estos costos eran ligeramente mayores que los de Uruguay y Venezuela (USD 4.500), similares a los de Brasil, Chile y México (USD 5.500), y considerablemente inferiores a los de los Estados Unidos (USD 8.500).¹⁹

La duración promedio de una internación por fractura de cadera no complicada es de 4-5 días en el sector privado, y de 5-7 días en el público. Se ha establecido que la estadía hospitalaria debido a fracturas osteoporóticas es más larga comparada a la ocasionada por otras muchas enfermedades.²⁸

La vertebroplastia, una técnica mínimamente invasiva que permite la estabilización de vértebra fracturada mediante la inyección de cemento acrílico, se usa cada vez más en centros médicos de cierta complejidad para el tratamiento de fracturas vertebrales agu-

pados para realizar cifoplastia (expansión de la vértebra parcialmente deformada con un balón, el que se retira para permitir la inyección del cemento acrílico).

El costo de la vertebroplastia es de USD 1.750 por vértebra, lo que incluye el control tomográfico y el procedimiento en sí, pero no la anestesia, la internación (que dura habitualmente un día), ni el traslado en ambulancia. El costo de la cifoplastia es de USD 10.500.**

Costo del tratamiento médico

Las drogas aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis son calcio (carbonato, gluconato, lactato, citrato, pidolato y fosfato), vitamina D₂ y D₃, calcitriol, alfacalcidol, calcitonina, estrógenos, raloxifeno, tibolona, varios bifosfonatos (alendronato, risedronato, iban-

** Dos artículos recientes en *The New England Journal of Medicine* sugieren que este procedimiento podría no ser superior a la infiltración local con anestésicos para aliviar el dolor, lo cual ha dado lugar a una controversia³³⁻³⁵. No entramos a considerar los detalles de esta cuestión, pues ello excede los objetivos de este trabajo.



dronato oral y e.v., pamidronato oral y e.v., ácido zoledrónico), teriparatida, y ranelato de estroncio.⁶

Las prescripciones para osteoporosis representan apenas el 0,6% del total de las ventas en el mercado farmacéutico argentino. Del total de medicamentos para osteoporosis, 41,6% corresponden a sales de calcio, y 55,8% a bifosfonatos. En los últimos 4 años, ha caído un 30% la venta de calcitonina, estrógenos y otros preparados hormonales, mientras que ha aumentado la venta de bifosfonatos. La calcitonina es cara, y los médicos la perciben como un medicamento de escasa efectividad para la prevención de fracturas. La caída en el número de recetas para estrógenos podría deberse al impacto de los hallazgos de los estudios *Women's Health Initiative (WHI)* y *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study II (HERS II)*, indicando riesgo aumentado de cáncer de mama y enfermedad cardiovascular con el uso prolongado; se ha documentado un decremento similar en el uso de estos preparados en Europa y Latinoamérica.³⁶⁻³⁸ El alendronato es, entre los bifosfonatos, el más recetado, seguido por el ibandronato y, en tercer lugar, el risedronato (fuente: *Intercontinental Marketing and Statistics; Pharmaceutical Market*).

Si consideramos los medicamentos originales (es decir, fabricados por firmas farmacéuticas dueñas de sus patentes) más utilizados en la Argentina para pacientes osteoporóticos (orales: alendronato, risedronato, ibandronato, raloxifeno; y parenterales: pamidronato o ibandronato e.v.), más el aporte de 1 g de calcio como citrato o carbonato y suplementos adecuados de vitamina D, el precio anual promedio es de USD 367 (rango: 289-1.047). Si consideramos las "copias" (es decir, las mismas drogas pero de otras marcas, diferentes de las originales) dicho precio anualizado es de USD 240 (rango: 290-945). Si consideramos los tratamientos más recientes (teriparatida, ranelato de estroncio, ácido zoledrónico), los costos anuales con las drogas originales son USD 10.300, 961, y 722, respecti-

vamente (siempre considerando que las mismas se suplementan con calcio y vitamina D). Los costos pueden ser un 40% más bajos para pacientes con cobertura médica (obras sociales y prepagas). Aunque hay una ley nacional que permite la prescripción de drogas genéricas, no hay medicamentos genéricos para la osteoporosis en el mercado local, a excepción del carbonato de calcio en comprimidos. Los medicamentos se distribuyen gratis en el sistema público de salud, y con considerables descuentos (70%) o gratis entre los beneficiarios del PAMI; sin embargo, la burocracia dentro de éste con frecuencia impide iniciar rápidamente un tratamiento con drogas más recientes como el ranelato de estroncio o la teriparatida. Los ocho medicamentos anti-osteoporóticos más recetados son copias, y representan el 62% del valor monetario total, y el 68% del total de unidades vendidas anualmente (fuente: *Intercontinental Marketing and Statistics; Pharmaceutical Market*).

En la Argentina los grandes centros urbanos tienen densitómetros óseos, y la práctica de la densitometría ósea es aceptada hoy por la mayor parte de las obras sociales, mutuales, y organizaciones prepagas de salud. Los médicos reconocen a la osteoporosis como una enfermedad y son conscientes de la importancia de su prevención y tratamiento. Varias sociedades científicas organizan regularmente conferencias, simposios y cursos sobre osteoporosis. Con información médica apropiada sobre casos individuales, el costo del tratamiento antiosteoporótico es cubierto en buena parte o totalmente por los efectores de salud, tanto públicos como privados.

El ingreso mensual *per capita* es de 1.082 USD (datos de la ONU, en su Informe de Desarrollo Humano, 2009).

Una perspectiva optimista del futuro podría suponer que con el tiempo se abaratarán tanto los costos de las densitometrías como de los medicamentos para la osteoporosis, disminuyendo la carga financiera de la enfermedad.

Alimentos enriquecidos

Las Guías Argentinas para el Diagnóstico, la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis recomiendan una ingesta diaria de calcio de 1,5 g; y una ingesta diaria de vitamina D de 800 UI.⁶ Para contribuir a prevenir la osteoporosis con una buena nutrición, hay leche, yogur y jugos fortificados en el comercio (contienen 40% más calcio que la leche común). El agregado de vitamina D es insuficiente: la leche y los jugos enriquecidos contienen sólo 40 UI/litro.³⁹

Acciones Gubernamentales y de las Sociedades Científicas y de Pacientes

No hay programas gubernamentales para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis. Las sociedades científicas han sido muy activas para mejorar el conocimiento de la enfermedad entre el público en general. Cada año, coincidiendo con congresos médicos y en el Día Mundial de la Osteoporosis, se publican artículos de difusión en diarios, y hay intervención de especialistas en programas de radio y televisión para explicar el problema y recomendar medidas preventivas. Además, en algunos medios hospitalarios y fundamentalmente privados se realizan densitometrías a mujeres y hombres, sin cargo, con motivo de esa fecha, para detectar mayor cantidad de casos. La Sociedad Argentina de Osteoporosis ha impulsado la constitución de una Sociedad Argentina para Pacientes con Osteoporosis (SAPCO), que tiene un papel cada vez más importante en la difusión de noticias y avances en la prevención y tratamiento. Tanto la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral como la Sociedad Argentina de Osteoporosis organizan todos los años cursos de entrenamiento en densitometría ósea para técnicos y médicos jóvenes. En 2004 ambas asociaciones organizaron un consenso de especialistas y publicaron Guías para el Diagnóstico, la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis.⁴⁰ Estas Guías fueron actualizadas en 2007.⁶

Conclusiones y Direcciones Futuras

Podemos concluir que los costos de la osteoporosis para el sistema de Salud Pública son enormes. Sin embargo, los gobiernos federal y provinciales no le otorgan a la enfermedad ninguna prioridad. Se necesitan urgentemente esfuerzos para prevenir la enfermedad; éstos deberían incluir:

- Los médicos deben ser concientizados para que identifiquen los pacientes en riesgo de padecer osteoporosis, y que no demoren en confirmar el diagnóstico y comenzar el tratamiento.⁶
- Facilitar a las personas con factores de riesgo de osteoporosis el acceso a la densitometría ósea a costos razonables, especialmente antes de que ocurra la primera fractura.
- Campañas en los medios de comunicación masiva.
- Las instituciones médicas deben implementar programas que mejoren la adherencia de los pacientes osteoporóticos a los distintos planes terapéuticos indicados.
- Mejor nutrición para niños, adolescentes, mujeres embarazadas y ancianos; fortificación de alimentos con calcio y vitamina D. Estas medidas deberían ser prioritarias en áreas geográficas con alto riesgo de hipovitaminosis D.³⁹
- Difusión de programas adecuados de ejercicio físico para adultos y ancianos.
- La implementación de mejores prácticas como parte de una estrategia de optimización de gastos, que tenga como objetivo mensurable la reducción de la tasa de fracturas.
- Educación ya desde la escuela primaria, sostenida en la escuela secundaria y a nivel terciario.

Una mejor disponibilidad de medios de diagnóstico y tratamiento no es suficiente. Para disminuir las fracturas osteoporóticas, se requiere una mejor educación de las autoridades



des sanitarias, de los profesionales de la salud, y del público en general.

Agradecimientos: este trabajo fue preparado gracias a un subsidio de la *International Osteoporosis Foundation*.

(Recibido: febrero de 2010.
Aceptado: abril de 2010).

Referencias

1. Harvey N, Earl S, Cooper C. The epidemiology of osteoporotic fractures. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th edition (Favus MJ, founding editor). Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p 244-8.
2. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 465-75.
3. CELADE. América Latina: Población por años calendario y edades simples 1995-2005. *Boletín Demográfico* N° 66. CEPAL; Santiago (Chile), 2000.
4. US Census Bureau, International Data Base, 2009.
5. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726-33.
6. Schurman L, Bagur A, Claus-Hernberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías Argentinas para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007. *Actual Osteol* 2007; 3: 117-36; y *Rev Arg Osteol* 2007; 6(3): 27-42 (doble publicación).
7. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC): www.indec.gob.ar
8. Siris E, Chen Y-T, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1108-12.
9. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al; for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2787-93.
10. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int* 2008; 19: 615-23.
11. Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, Arregui A, Moreno C, Vázquez J. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3: 211-8.
12. Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4: 332-5.
13. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1339-44.
14. Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, Barreira JC, Messina OD. Epidemiología de fractura de cadera en Luján, Argentina (resumen). *Osteology* 2000; 3: 267.
15. Claus-Hernberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. *Actual Osteol* 2008; 4: 57-62.
16. Bagur A, Rovai G, López Giovanelli J, et al. Incidencia de fracturas de cadera en Corrientes, Bariloche y Comodoro Rivadavia. *Actual Osteol* 2009; 5: 81-7.
17. Wittich A, Bagur A, Mautalen C, et al. Epidemiology of hip fracture in Tucuman, Argentina. *Osteoporos Int* (en prensa) DOI 10.1007/s00198-009-1135-3.
18. Spivacow FR. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas. En: *Osteoporosis, Fisiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento* (JR Zanchetta, J Talbot, eds). Buenos Aires: Panamericana, 2001, p 415-21.
19. Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int* 2004; 15: 625-32.

20. Sequeira G, Kerzberg EM, Marconi EH, Guebel CG, Fernández MM. Fracturas de cadera en la República Argentina. Comunicación al XXXVII Congreso Argentino de Reumatología; Buenos Aires, 2003.
21. Masoni A, Morosano M, Tomat MF, Pezzotto SM, Sánchez A. Asociación entre fracturas de cadera y factores de riesgo de osteoporosis. Análisis multivariado. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 423-8.
22. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004; 180(5 Suppl): S18-22.
23. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 221-7.
24. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, et al. The prevalence of vertebral deformity in Latin-American countries: The Latin-American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 20: 275-82.
25. Ronayne de Ferrer PA. Consumo de lácteos en Argentina: evolución y panorama actual. *Actual Osteol* 2007; 3: 81-8.
26. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.
27. Plantalech L. Mapa de la hipovitaminosis D en Argentina. *Actual Osteol* 2005; 1: 11-6.
28. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390-406.
29. Kobayashi K, Shimoyama K, Nakamura K, Murata K. Percutaneous vertebroplasty immediately relieves pain of osteoporotic vertebral compression fractures and prevents prolonged immobilization of patients. *Eur Radiol* 2005; 15: 360-7.
30. Dublin AB, Hartman J, Latchaw RE, Hald JK, Reid MH. The vertebral body fracture in osteoporosis: Restoration of height using percutaneous vertebroplasty. *Am J Neuro-radiol* 2005; 26: 489-92.
31. Trout AT, Kallmes DF, Gray LA, et al. Evaluation of vertebroplasty with a validated outcome measure: The Roland-Morris Disability Questionnaire. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2652-7.
32. McKiernan F, Faciszewski T, Jensen R. Quality of life following vertebroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 2600-6.
33. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009; 61: 557-68.
34. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 569-79.
35. Weinstein JN. Balancing science and informed choice in decisions about vertebroplasty (Editorial). *N Engl J Med* 2009; 361: 319-21.
36. Huot L, Couris CM, Tainturier V, Jaglal S, Colin C, Schott AM. Trends in HRT and anti-osteoporosis medication prescribing in a European population after the WHI study. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1047-54.
37. Farley JF, Blalock SJ, Cline RR. Effect of the women's health initiative on prescription anti-osteoporosis medication utilization. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1603-12.
38. Lazar F Jr, Costa-Paiva L, Morais SS, Pedro AO, Pinto-Neto AM. The attitude of gynecologists in São Paulo, Brazil 3 years after the Women's Health Initiative study. *Maturitas* 2007; 56: 129-41.
39. Sánchez A, Puche R, Zeni S, et al. Rol del calcio y la vitamina D en la salud ósea. (revisión). *Rev Esp Enferm Metab Oseas* 2002 ; 11: 201-17 (Parte I); 2003; 12: 14-29 (Parte II).
40. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías Argentinas para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2004. *Rev Arg Osteol* 2004; 3(3): 4-5.



ACTUALIZACIONES / Reviews

REGULADORES CLÁSICOS Y NOVELES DEL METABOLISMO DEL FOSFATO

Verónica E. Di Loreto*, Mercedes Lombarte, Alfredo Rigalli.

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Resumen

El fosfato es la forma principal en que se encuentra el elemento fósforo en el organismo. Participa en procesos como el metabolismo energético, la transducción de señales y el control de actividad enzimática. Es esencial para el desarrollo y la mineralización del esqueleto. Su homeostasis es compleja y está regulada principalmente por la acción conjunta de la hormona paratiroidea, la vitamina D y el recientemente identificado FGF23, los cuales actúan de manera coordinada sobre intestino, riñón y hueso. En este trabajo se revisan los conceptos conocidos de la fisiología normal del fosfato y se describe el rol del FGF23 en su homeostasis. Además, se refieren algunos desórdenes asociados a variaciones en los niveles circulantes de este factor.

Summary

CLASSICAL AND NOVEL REGULATORY FACTORS OF PHOSPHATE METABOLISM

Phosphate is the main chemical compounds of phosphorus in the human body. It is essen-

tial both for the skeletal development and for bone mineralization. In addition, phosphate is involve in several biochemical processes, such as energetic metabolism, signaling pathways and control of enzyme activity. Phosphate homeostasis is complex and it is principally regulated by the common action of parathyroid hormone, vitamin D and the recently identified FGF23 on gut, kidney and bone. In this review the well known concepts of normal phosphate physiology are revised and the FGF23 role on its homeostasis is described. Furthermore, some disorders associated with abnormal FGF23 blood levels are discussed.

HOMEOSTASIS DEL FOSFATO**

El fosfato es la forma principal en que se encuentra el fósforo inorgánico en los organismos vivos. En los vertebrados es esencial para la mineralización de la matriz ósea y el desarrollo del esqueleto. Además, juega un rol importante como intermediario de numerosos procesos metabólicos, en los mecanismos de transferencia de energía, en la señalización intracelular, en el metabolismo de áci-

* Dirección postal: Verónica Di Loreto, Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Santa Fe 3100, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: vediloreto@yahoo.com.ar.

** A lo largo de esta revisión nos referiremos a Fósforo (P) como todas las especies químicas que lo contienen independientemente que sean orgánicas o inorgánicas y a Fosfato como todas las especies químicas iónicas derivadas del ácido fosfórico que no están combinadas a moléculas orgánicas.

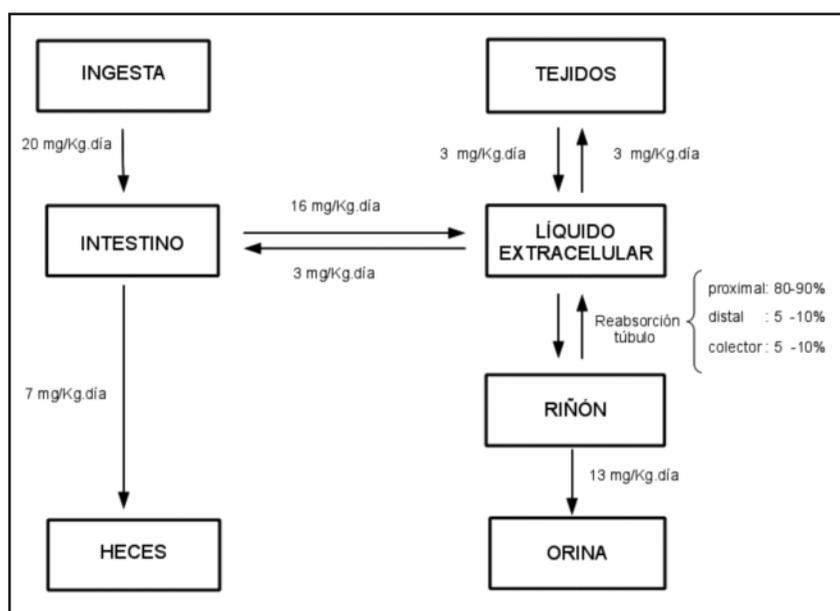
dos nucleicos y en la integridad de membrana celular.

En la mayoría de los mamíferos, el 80-90% del P corporal se encuentra en el depósito mineral óseo y dental en forma de hidroxipatita. El resto se distribuye entre los tejidos blandos y el líquido extracelular que intercambia fosfato con todas las células del organismo. Músculo, piel e hígado son los tejidos blandos más ricos en P. El contenido de fosfato del líquido extracelular representa aproximadamente un 0,1% del P total por lo cual cambios en la concentración plasmática de fosfato no reflejan necesariamente cambios en el P total almacenado. Los valores del P plasmático reflejan los valores del compartimiento extracelular.¹ En condiciones fisiológicas y para un balance neto igual a cero, la incorporación de fosfato al hueso y los tejidos blandos no tienen incidencia en los niveles plasmáticos de fosfato ya que está compensada por el egreso desde dichos tejidos (Figura 1). Por lo tanto, el gran perturbador de los niveles plasmáticos del fosfato es el intestino a través de la incorporación de P desde la dieta. El regulador de los niveles de fosfato extracelular es el riñón siendo la reabsorción renal su principal determinante. Durante el

período de crecimiento, el depósito óseo da cuenta de un gran porcentaje del fosfato retenido, sin embargo, aún en el organismo en crecimiento esto ocurre sólo en un pequeño porcentaje. La mayor parte del fosfato absorbido es excretado en la orina.²

De manera que la homeostasis del fosfato, en condiciones fisiológicas, depende de la relación que se establece entre la ingesta y excreción de fósforo con el objeto de mantener valores de fosfato plasmático acorde con las necesidades del organismo. Como dijimos anteriormente, el riñón es clave para el balance de este ión: un transporte renal inapropiado de fosfato puede alterar los niveles plasmáticos y la mineralización ósea, e incrementar el riesgo de litiasis renal y calcificación de los tejidos blandos, así como producir diversas disfunciones orgánicas. Por otra parte, la homeostasis del fosfato es inseparable de la del calcio por dos razones principales: la concentración de cada uno en los fluidos del organismo está limitada por la concentración del otro, y ambos son requeridos en proporciones fijas para la mineralización ósea. Por lo tanto, uno de los principales propósitos de regular el fosfato es mantener la relación calcio/fosfato en un rango apropiado.

Figure 1





Históricamente, la homeostasis del fosfato ha sido vista desde la perspectiva del eje hormona paratiroidea/vitamina D, las cuales mantienen de manera cooperativa las concentraciones, producto de solubilidad y balance neto de fosfato y calcio gobernando la mineralización ósea, la absorción intestinal y la reabsorción renal. Sin embargo, recientemente se han identificado una nueva clase de moléculas reguladoras llamadas fosfatoninas las cuales controlan la homeostasis del fosfato, estableciendo un nexo entre el manejo renal de este ión y el metabolismo óseo.

Absorción intestinal de fosfato

Aproximadamente un 70% del fosfato es absorbido principalmente en duodeno y yeyuno. Esta absorción intestinal, representa la suma de un componente pasivo no saturable dependiente de la concentración de fosfato presente en la luz intestinal y un componente activo saturable mediado por una proteína transportadora dependiente de sodio (cotransportador NaPi-IIb), proceso estimulado por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.^{3,4} La hormona paratiroidea (PTH) y dietas bajas en fosfato pueden estimular dicho transporte ejerciendo sus efectos sobre la vitamina D.⁵ La expresión génica de este transportador depende de la edad.⁶ En condiciones normales, la absorción pasiva puede satisfacer las necesidades de fosfato y la regulación hormonal de la absorción intestinal juega solo un rol menor en la homeostasis del ión. La absorción activa sería importante en estados metabólicos en los cuales se necesita incrementar la oferta de fosfato como por ej: crecimiento, embarazo, baja ingesta dietaria y condiciones asociadas a un incremento en la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.⁷

Transportadores de fosfato y reabsorción tubular renal de fosfato

El fosfato plasmático es filtrado en el glomérulo y su concentración en el ultrafiltrado es aproximadamente la misma que en el plasma, a diferencia del calcio que se une a proteínas

y es parcialmente filtrado. Este fosfato filtrado es reabsorbido en aproximadamente un 85% en el túbulo proximal (Figura 1) por un proceso dependiente del sodio, el cual es crucial en la homeostasis del mismo. El transporte se realiza por medio de una familia de cotransportadores NaPi (o NPTs) de los cuales se han identificado tres tipos diferentes: I, II y III.^{8,9} Las proteínas de la familia tipo II son las que están mejor caracterizadas en términos de función, estructura y regulación: sus miembros juegan un rol fisiológico esencial en el riñón e intestino delgado para mantener la homeostasis del fosfato. El NaPi-II es el responsable de la reabsorción de la mayor parte del fosfato en el riñón y puede ser regulado por PTH y vitamina D. Se identificaron tres isoformas de este transportador: NaPi-IIa, -IIb y -IIc. El transportador NaPi-IIb se expresa específicamente en intestino delgado y las isoformas IIa y IIc, en riñón. Todos estos transportadores se localizan en la cara apical del borde en cepillo de las células tubulares de riñón o epiteliales del intestino. La reabsorción renal fisiológica de fosfato es llevada a cabo por los subtipos IIa y IIc. El transporte mediado por los cotransportadores NaPi-IIa y -IIb es electrogénico ($3\text{Na}^+/\text{HPO}_4^-$) mientras que el NaPi-IIc es electroneutro ($2\text{Na}^+/\text{HPO}_4^-$).⁸ La carencia total de NaPi-IIa lleva a la pérdida renal severa de fosfato y nefrocalcinosis,¹⁰ anomalías similares a las observadas en el raquitismo hereditario hipofosfatémico hipercalcémico (HHRH). Sin embargo, en esta enfermedad se han encontrado mutaciones inactivantes en el gen que codifica el NaPi-IIc¹¹ y no en el de NaPi-IIa. De hecho, no se han encontrado mutaciones en este gen que causen hipofosfatemia en humanos. Los factores que afectan el transporte renal de fosfato lo hacen ejerciendo sus efectos sobre estos sistemas. De esta manera, la mayor parte de las situaciones que resultan en un manejo renal deteriorado del fosfato están relacionadas con alteraciones en la expresión y contenido de los cotransportadores.

FACTORES REGULADORES DE LA HOMEOSTASIS DEL FOSFATO

La concentración de fosfato plasmático debe ser mantenida dentro de un rango estrecho. Como el riñón juega un rol principal en la homeostasis del ión, no es sorprendente que existan diferentes factores que regulen el transporte renal de fosfato. Dentro de estos factores podemos diferenciar los hormonales y los no hormonales.

Factores hormonales

La regulación de la homeostasis del fosfato es un proceso complejo que involucra la acción conjunta de PTH y vitamina D, además de otros factores menores (Figura 2).

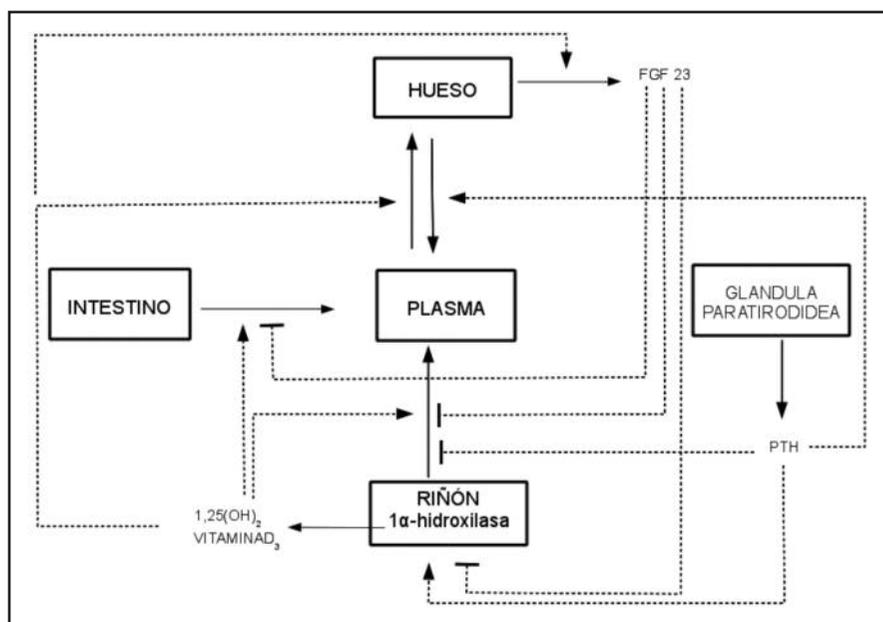
La PTH ejerce su efecto primario sobre la homeostasis del fosfato disminuyendo la eficiencia de su reabsorción renal en el túbulo proximal (Figura 2). Esto es llevado cabo por cambios en el número de transportadores. Esta hormona actúa principalmente sobre el NaPi-IIa, el cual es internalizado y degradado en los lisosomas.¹² El NaPi-IIc también es regulado por PTH vía internalización pero por una vía de transporte vesicular diferente al usado por el NaPi-IIa.¹³ Por otra parte, la PTH regula indirectamente la absorción

intestinal de fosfato al incrementar la actividad de la 1- α -hidroxilasa renal y por lo tanto la síntesis de 1,25 (OH)₂D₃. También incrementa la movilización de fosfato desde el hueso al líquido extracelular por estimular la osteoclastogénesis.¹⁴ Sin embargo, su efecto neto es disminuir la concentración plasmática al incrementar la fracción de fosfato excretada por riñón.

El 1,25 (OH)₂D₃ incrementa la absorción intestinal de fosfato, estimulando el cotransportador NaPi-IIb. Simultáneamente, aumenta su reabsorción renal y la movilización desde el hueso al compartimiento extracelular de manera de mantener los niveles sanguíneos de fosfato, junto con los de calcio, en un rango apropiado para que ocurra la mineralización.¹⁵

Otras hormonas que afectan el transporte de fosfato en menor magnitud son hormona tiroidea, calcitonina, hormona del crecimiento e IGF-I, glucocorticoides, péptido natriurético atrial y péptido relacionado a la hormona paratiroidea. También la insulina ejerce efectos en el transporte renal de fosfato. En el estado diabético se presenta una pérdida elevada de fosfato por orina. Se conoce que la insulina actúa directamente sobre el túbulo

Figure 2





renal estimulando la reabsorción de fosfato. Sin embargo, se ha demostrado que no es la carencia de esta hormona la que lleva a esta pérdida, sino la gran cantidad de glucosa filtrada que compite con el fosfato por su reabsorción tubular. De hecho, la hiperfosfatemia se da con niveles variables, altos o bajos, de insulina¹⁶ y ratas diabéticas tienen menor sensibilidad a la acción de la insulina.¹⁷

Factores no hormonales

Entre los factores que afectan la velocidad de reabsorción renal de fosfato podemos destacar la ingesta dietaria, el ayuno y el estado ácido-base. Varios de dichos factores afectan la expresión y distribución celular del cotransportador NaPi en el epitelio del túbulo renal. Una reducción de la ingesta de fosfato es contrarrestada por una disminución en los niveles de PTH y un incremento en los de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, lo cual lleva a una mayor retención de fosfato. Lo contrario ocurre con un incremento en la ingesta dietaria. Además, estos cambios en el transporte correlacionan con cambios del número de transportadores en la membrana apical. Una dieta con bajo contenido de fosfato produce un incremento en la expresión del NaPi-IIa y en su ARNm. Estos datos sugieren que el transportador NaPi-IIa representa el blanco principal para la regulación fisiológica y fisiopatológica de la homeostasis del fosfato.¹⁸

El fluoruro, un ión íntimamente relacionado al metabolismo fosfocálcico, tiene un marcado efecto sobre los niveles de fosfato en sangre. Luego de una dosis oral de fluoruro, se observa en ratas un aumento de la fosfatemia. Este incremento no se debe a cambios en el flujo de fosfato entre tejidos blandos y LEC, a modificaciones en el manejo renal o cambios en la función paratiroidea. Hasta el momento, el único factor determinante de la hipertiroidemia es el incremento de la salida de fosfato desde el tejido óseo.¹⁹

En los últimos años y a partir del estudio de varios desórdenes hereditarios del metabolismo del fosfato, se realizaron estudios que

brindaron evidencia de una nueva clase de moléculas reguladoras de la homeostasis del fosfato llamadas en su conjunto “fosfatoninas”,^{20,21} las cuales establecen una conexión directa entre metabolismo óseo y metabolismo renal del fosfato. Se identificaron varias de estas moléculas reguladoras: FGF23, FGF7, MEPE (fosfoglicoproteína extracelular de la matriz) y sFRP4 (proteína soluble relacionada al receptor frizzled).^{22,23} Entre ellas, el FGF23 es la que ha recibido mayor atención ya que se observó que es un potente regulador del balance y transporte de fosfato a nivel de hueso, intestino y riñón por lo cual es considerado un regulador importante de la homeostasis del fosfato. El significado biológico del FGF23 se ha ampliado y confirmado por la generación de numerosos modelos animales los cuales han ayudado a dilucidar distintos aspectos relacionados a este factor. La presencia de FGF23 en circulación de personas sanas sugiere su participación en el mantenimiento de la homeostasis del Pi.

FGF23

El FGF23 es una proteína de 251 AA (32 kDa) detectada en suero de individuos sanos. Esta proteína es miembro de una subfamilia de FGFs que, a diferencia de las acciones más típicas de estos FGFs como factores locales, tienen acciones sistémicas u hormonales debido a que son capaces de interactuar con receptores de FGF (FGFR) en presencia de la proteína Klotho.²⁴ Dentro de los distintos tipos de receptores para FGF23, el FGFR1c sería el principal mediador fisiológico de sus efectos.²⁵ Si bien los FGFs y sus receptores son ubicuos, el FGFR1c responde a FGF23 sólo cuando la proteína Klotho está presente como un correceptor.

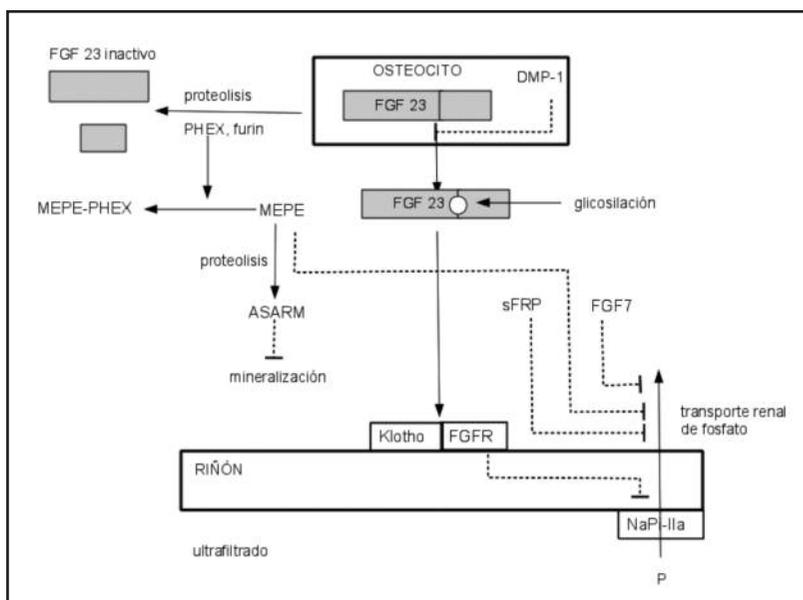
El gen Klotho codifica a una proteína con un dominio citoplasmático corto cuyo dominio extracelular consiste en copias duplicadas en tandem de una secuencia con homología a β -glucosidasa, la cual puede ser liberada como una forma soluble de Klotho.²⁶ A diferencia de los receptores “clásicos” de FGFs que nece-

sitan glicosaminoglicanos extracelulares, el FGF23 solo puede unirse a FGFR en presencia de la proteína Klotho y sería el dominio extracelular de esta última proteína el que facilitaría esta unión. De esta manera Klotho transforma la vía canónica de FGFR en un receptor específico de FGF23. Sólo la forma unida a membrana es capaz de mediar la actividad de FGF23.²⁷

El FGF23 es producido principalmente por los osteocitos siendo esta la principal fuente de la proteína circulante. Ésta es secretada a la circulación luego de sufrir un O-glicosilación por la enzima UDP-N-acetil-D galactosamina: polipéptido N-acetil galactosaminil (GALNT3)²⁸. También se ha confirmado su expresión en células endoteliales de los sinusoides venosos de la médula ósea y el timo²⁹. El FGF23 tiene una secuencia Arg 176-X-X-Arg 179 que es reconocida por la enzima furin (proteasa de preproteínas tipo subtilisina), la cual rompe el enlace entre Arg 179 y Ser 180 dando dos fragmentos y volviendo inactivo al FGF23. Es en esta secuencia donde se produce la O-glicosilación, lo cual previene la proteólisis y permite la secreción de la proteína intacta. El principal blanco fisiológico para el FGF23 es el riñón. Actúa como un factor fosfatúrico y

ejerce su efecto reduciendo la reabsorción renal de P al suprimir la expresión de los cotransportadores NaPi-IIa y -IIc de la membrana del borde en cepillo del túbulo proximal (Figura 3). Además, el FGF23 suprime la expresión de la 1- α -hidroxilasa, reduciendo de esta manera la producción renal de 1,25 (OH)₂D₃ y también aumenta la expresión de la 24 hidroxilasa renal que transforma a la vitamina D en un metabolito de menor actividad biológica. Es decir que el FGF23 disminuye los niveles séricos de 1,25 (OH)₂D₃ modificando los niveles expresados de estas enzimas que metabolizan vitamina D. De esta manera el FGF23 no solo disminuye el fosfato plasmático por supresión de la reabsorción renal sino también disminuyendo su absorción intestinal al disminuir el 1,25 (OH)₂D₃. Un hecho que aún no está claro es como la acción de FGF23 se da en túbulo proximal (donde se localizan los cotransportadores NaPi-IIa) ya que la proteína Klotho se localiza en túbulo distal donde también coexpresa el FGFR1²⁷. Una posible explicación sería que la acción de Klotho sobre FGF23 sea indirecta a través de la liberación de factores parácrinos que lleven la señal hasta los túbulos proximales adyacentes.²⁶ Esto sería consistente con

Figure 3





el hecho que después de la administración de una dosis intravenosa de FGF23 transcurren varias horas hasta que se observa el efecto hiperfosfatúrico,³⁰ a diferencia del efecto de la PTH que se da en minutos.

También se ha observado acción en otros tejidos como glándula paratiroidea y pituitaria.²⁴ La expresión de Klotho es quien determina la especificidad de FGF23 para actuar sobre un determinado tejido. Ben-Dov y colaboradores demostraron que Klotho y FGF23 coexpresan en glándula paratiroidea lo cual sugiere que es un órgano blanco de FGF23.³¹ El FGF23 disminuye los niveles del ARNm de la PTH y la secreción de la proteína.³² La importancia de este hecho sigue siendo objeto de estudio.

Un incremento en los niveles de FGF23 causa hipofosfatemia y disminución de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ratones transgénicos que sobreexpresan FGF23 presentan disminución del fosfato plasmático, fosfaturia y disminución de los cotransportadores renales.¹⁰ Contrariamente, la deficiencia de FGF23 resulta en hiperfosfatemia y aumento en la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Ratones *fgf23* null (-/-) presentan hiperfosfatemia, disminución de la densidad mineral ósea, calcificación de tejidos blandos, nefrocalcinosis, falla renal y disminución de la supervivencia.³³ Este fenotipo es similar al observado en un desorden hiperfosfatémico hereditario llamado Calcinosi Tumoral Familiar Hiperfosfatémica (HTFC). También los ratones deficientes en Klotho (-/-) desarrollan el fenotipo observado en ratones *fgf23*-null indicando que Klotho y FGF23 ejercen funciones sobre la misma ruta metabólica.²⁶

Regulación del FGF23

Dentro de los *factores sistémicos* que regulan al FGF23 se encuentra la propia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la cual incrementa sus niveles estimulando su expresión en osteocitos por medio del elemento de respuesta a vitamina D el cual se une al promotor del *fgf23*.³⁴ Este aumento en FGF23 lleva a la inhibición de la $1-\alpha$ -hidroxilasa lo cual disminuye a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ cerrando un circuito de retroalimen-

tación.

Dado que el FGF23 regula los niveles de fosfato, sería esperable que el fosfato plasmático regule los niveles de FGF23, sin embargo, el fosfato extracelular no parece estimular directamente al ARNm o activar al promotor del gen de FGF23 en cultivos de osteoblastos.²⁹ Una carga oral de fosfato aumenta los niveles circulantes de FGF23 y estos cambios inducidos por la dieta están inversamente correlacionados con la reabsorción tubular de fosfato y los niveles de calcitriol.³⁵ Sin embargo, los factores que median los efectos del fosfato en la producción de FGF23 no están aún claros.

Existen también *factores locales* producidos por el hueso que regulan los niveles de FGF23 (Figura 3): PHEX (gen regulador del fosfato con homología con endopeptidasa del cromosoma X) y DMP-1. El déficit de esta última proteína en ratones *Dmp1*(-/-) provoca aumento en la concentración de FGF23 asociado a un incremento en su expresión génica en osteocitos, sin embargo, no está muy claro cual sería el mecanismo exacto por el cual DMP-1 inhibiría normalmente la producción de FGF23. Similarmente, la delección del gen *phex* resulta en un incremento en la producción de FGF23 por los osteocitos.³⁶ Se especula que la deficiencia de estas proteínas podría regular indirectamente la actividad del promotor del *fgf23* a través de la acumulación en la matriz extracelular de un factor estimulante de FGF23 de naturaleza desconocida, el cual normalmente es secuestrado por DMP-1 y PHEX evitando la activación del gen, o a través de efectos directos sobre la función de los osteocitos.²⁴ Otra proteína posiblemente involucrada en el metabolismo del FGF23, el metabolismo del fosfato y la mineralización ósea es MEPE (fosfoglicoproteína de la matriz).³⁷ La unión de PHEX a MEPE regula la liberación de péptidos con motivos asociados a MEPE, ricos en serina y aspartato (ASARM). Los ASARM son inhibidores potentes de la mineralización.³⁸ Se observó que MEPE incrementa la excre-

ción fraccional de P e induce hipofosfatemia *in vivo* así como también inhibe la mineralización *in vitro*.³⁹ MEPE o sus fragmentos protelíticos (ASARM) inhiben la mineralización y la actividad de Phex y lleva a un incremento en la producción de FGF23, causando fosfaturia.⁴⁰ Los efectos coordinados sobre la mineralización y liberación de un factor fosfatúrico por MEPE podría cumplir un rol fisiológico en la regulación del la homeostasis del fosfato en relación a las necesidades de este ión en el proceso de mineralización ósea.

Desórdenes por incremento de los niveles circulantes de FGF23

A partir del discernimiento de la función e interrelaciones entre FGF23 y Klotho se ha podido aclarar la patogénesis de distintos disturbios hereditarios (Tabla 1) y adquiridos del metabolismo del fosfato. Entre ellos se pueden mencionar: ADHR (raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante), ARHR (raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo), XLH (hipofosfatemia ligada al cromosoma X) y TIO (osteomalacia inducida por tumores). Todas estas enfermedades tienen fenotipos similares: están caracterizadas por hipofosfatemia debida a la pérdida renal de fosfato y niveles inapropiadamente normales de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (no responde a la baja concentración del ión) en ausencia de hipercalcemia. También presentan enfermedad ósea: osteomalacia y/o raquitismo. Los niveles de Ca y PTH son generalmente normales. Todas

son causadas por incrementos en los niveles circulantes de FGF23 pero el mecanismo de dicho aumento distinto en cada caso.⁴¹

En **XLH** el gen alterado es el *Phex*. Una delección en el gen *Phex* en ratones Hyp (modelo murino de la enfermedad) da como resultado un incremento en la transcripción del gen de FGF23 en osteocitos lo cual lleva a un incremento de los niveles circulantes de FGF23 y a pérdida renal de fosfato,⁴² similar a lo observado en pacientes con XLH.⁴³ La hipótesis postulada es que las mutaciones en *Phex* previenen la proteólisis del FGF23. En **ADHR** existe una mutación en el gen *fgf23* la cual da lugar a la formación de una variante de FGF23 que carece del sitio de clivaje y, por lo tanto, es resistente a la proteólisis, lo cual lleva a disminución de la degradación del FGF23.⁴³

En **ARHR**, la pérdida de función por mutación en *DMP1* lleva a exceso de secreción de FGF23.⁴⁴ En la osteomalacia inducida por tumores, un desorden adquirido también conocido como osteomalacia oncogénica o TIO, la pérdida renal de P estaría relacionada con alteraciones en las secreciones de MEPE o sFRP4 las cuales regularían a PHEX y DMP-1 respectivamente, incrementando los niveles de FGF23 y llevando a la regulación anormal de la reabsorción de fosfato. La remoción del tumor lleva a la normalización de las anomalías bioquímicas y óseas, lo cual se asocia a una disminución en los niveles de FGF23.⁴⁵

Otro desorden adquirido caracterizado por un incremento en los niveles de FGF23 es la insuficiencia renal crónica (IRC). Ha sido informa-

Tabla 1. Desórdenes hipofosfatémicos hereditarios

Desorden	Gen alterado	Mecanismo de incremento del FGF23
ADHR	Fgf23	Disminución de la degradación por mutación del sitio de proteólisis
ARHR	Dmp-1	Exceso de producción por los osteocitos
XLH	Phex	Incremento en producción por los osteocitos



do que los niveles FGF23 se incrementan progresivamente a medida que aumentan los niveles plasmáticos de creatinina o de fosfato, lo cual sugiere una respuesta fisiológica a la retención crónica de fosfato.⁴⁶ Se ha encontrado un incremento en niveles de FGF23 a medida que disminuye la velocidad de filtración glomerular (GFR) el cual se debería a la disminución del número de nefrones viables en pacientes con IRC avanzada.⁴⁷ Por otra parte, en un estudio con pacientes en distintas etapas de la insuficiencia renal crónica, Westerberg y colaboradores demuestran que el FGF23 está incrementado en las etapas tardías de la IRC lo cual coincide con cambios en el P plasmático y la PTH y que esto sería independiente de los valores de GFR en estas etapas. Concluyen que el FGF23 se incrementa cuando la GFR alcanza valores por debajo de los 30 ml/min en presencia de otras anomalías bioquímicas incluyendo la hiperfosfatemia.⁴⁸ En resumen, estos hallazgos sugieren que en etapas tempranas de IRC los niveles plasmáticos de FGF23 aumentan y de esta manera mantienen los niveles de fosfato plasmático normales al estimular la excreción de urinaria del ión, pero en etapas avanzadas de la enfermedad, la carga de fosfato sobrepasa esta compensación por la disminución de la GFR. Esto conduce a una producción renal disminuida de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ agravando el hiperparatiroidismo secundario observado en estos pacientes y sugiriendo que el FGF23 es un factor clave en la patogénesis de esta enfermedad.^{49,50}

Desórdenes por disminución de los niveles circulantes del FGF23

La disminución de los niveles circulantes de FGF23 puede deberse a mutaciones inactivantes de los genes de FGF23 y GALNT3 así como también de *Klotho*. Cualquiera de estas fallas genéticas llevan al desarrollo de Calcinosis Tumoral Familiar Hiperfosfatémica (HFTC), enfermedad autonómica recesiva rara, la cual presenta hiperfosfatemia, niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ normales o incrementados (a

pesar de la hiperfosfatemia) y calcificaciones ectópicas en los tejidos blandos. Pacientes que presentan mutaciones inactivantes en los genes de GALNT3 o FGF23 muestran hiperfosfatemia y tienen niveles de FGF23 disminuidos. Esto sugiere que GALNT3 y FGF23 actúan en una vía común. Kato y colaboradores demostraron que la secreción de FGF23 es dependiente de la O-glicosilación y que esto bloquea la proteólisis del FGF23. Es decir que una mutación en GALNT3 lleva a la desestabilización del FGF23 y/o deteriora su secreción resultando en una disminución de sus niveles plasmáticos.²⁸

Una mutación en gen de FGF23, con efectos opuestos a la que produce ADHR, daría como resultado una falla en la secreción de la proteína intacta.⁵¹ Por otra parte, recientemente ha sido observado que la mutación del gen *Klotho* conduce a la disminución de la expresión de las formas unida a membrana y secretada de la proteína *Klotho* y que esto daría como resultado una disminución de la unión del FGF23 al FGFR1c provocando así una resistencia a la acción biológica del FGF23, cuyos niveles son elevados.⁵²

En resumen, los estudios realizados en los últimos años han dilucidado el rol particularmente importante del FGF23 como una hormona reguladora del fosfato plasmático y de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y su asociación a distintos desórdenes del metabolismo del fosfato. A pesar de esto, quedan aun muchos interrogantes sobre la función y regulación de este factor y su relación con el metabolismo óseo y mineral.

Referencias

1. Berner YN, Shique M. Consequences of phosphate imbalance. *Ann Rev Nutr* 1988; 8:121-48.
2. Takeda E, Taketani Y, Morita K, et al. Molecular mechanism of mammalian inorganic phosphate homeostasis. *Advan Enzyme Regul* 2000; 40:285-302.

3. Wesson LG. Homeostasis of phosphate revisited. *Nephron* 1997; 77:249-66.
4. Forster IC, Virkki L, Bossi E, Murer H, Biber J. Electrogenic kinetics of a mammalian intestinal type IIb Na(+)/P(i) cotransporter. *J Membr Biol* 2006; 212:177-90.
5. Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, Biber J. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *Am J Physiol Gastroent Liver Physiol* 1999; 277:G756-62.
6. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80:1373-409.
7. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)₂ vitamin D₃. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282:C487-93.
8. Virkki L, Biber J, Murer H, Forster I. Phosphate transporters: a tale of two solute carrier families. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F643-54.
9. Biber J, Murer H. A molecular view of renal Na-dependent phosphate transport. *Renal Physiol Biochem* 1994; 17:212-5.
10. Larsson T, Marsell R, Schipani E, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145:3087-94.
11. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Human Genet* 2006; 78:179-92.
12. Keusch I, Traebert M, Lötscher M, Kaissling B, Murer H, Biber J. Parathyroid hormone and dietary phosphate provoke a lysosomal routing of the proximal tubular Na/Pi-cotransporter type II. *Kidney Int* 1998; 54:1224-32.
13. Tenenhouse HS. Phosphate transport: molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:572-7.
14. Malluche HH, Koszewski N, Monier-Faugere MC, Williams JP, Mawad H. Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *Eur J Clin Invest* 36 2006; 2:23-33.
15. Dusso, AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F8-28.
16. Lau K, Guntupalli J, Eby B. Effects of somatostatin on phosphate transport: evidence for the role of basal insulin. *Kidney Int* 1983; 24:10-5.
17. Locatto ME, Di Loreto V, Fernández MC, Caferra D, Puche RC. The relative weight of glucose, insulin and parathyroid hormone in the urinary loss of phosphate by chronically diabetes rats. *Acta Diabetol* 1997; 34:211-6.
18. Biber J, Murer H, Forster I. The renal type Na/phosphate cotransporter. *J Bioenerg Biomembr* 1998; 30:187-94.
19. Di Loreto V, Puche R, Rigalli A. Effect of sodium fluoride administration to rats on bone phosphorus content and phosphatemia. *Arzneimittelforschung* 2006; 11:760-6.
20. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330:1645-9.
21. Schiavi SC, Moe OW. Phosphatonins: a new class of phosphate-regulating proteins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:423-30.
22. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Renal Physiol* 2005; 289(6):F1170-82.
23. Berndt T, Craig TA, Bowe AE et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 2003; 112:785-94.



24. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *Journal Clin Invest* 2008; 118:3820-8.
25. Gattineni J, Bates C, Twombly K et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F282-91.
26. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281:6120-3.
27. Farrow EG, Davis SI, Summers LJ, White KE. Initial FGF23-mediated signalling occurs in the distal convoluted tubule. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:955-60.
28. Kato K, Jeanneau C, Tarp MA et al. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial yumor al calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem* 2006; 281:18370-7.
29. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of FGF23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E38-49.
30. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:429-35.
31. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V et al. The paratiroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117:4003-8.
32. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007; 195:125-31.
33. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. Targeted ablation of Fgf 23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113:561-8.
34. Saito H, Maeda A, Othomo S et al. Circulating FGF23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280:2543-9.
35. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocr Metab* 2005; 90(3):1519-24.
36. Liu S, Zhou J, Tang W, Menard R, Feng JQ, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Dmp1-null mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:E254-61.
37. Jain A, Fedarko NS, Collins MT et al. Serum levels of matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) in normal humans correlate with serum phosphorus, parathyroid hormone and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4158-61.
38. Martin A, David V, Laurence JS et al. Degradation of MEPE, DMP1, and release of SIBLING ASARM-peptides (minhibins): ASARM-peptide(s) are directly responsible for defective mineralization in HYP. *Endocrinology* 2008; 149(4):1757-72.
39. Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G et al. MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minhibin. *Bone* 2004; 34:303-19.
40. Liu S, Rowe PS, Vierthaler L, Zhou J, Quarles LD. Phosphorylated acidic serine-aspartate-rich MEPE-associated motif peptide from matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome enzyme activity. *J Endocrinol* 2007; 192:261-7.
41. Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism-Pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Inter Med* 2008; 47:337-43.
42. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278:37419-26.
43. Bergwitz C, Juppner H. Disorders of

- phosphate homeostasis and tissue mineralization. *Endocr Dev* 2009; 16:133-56.
44. Lorenz-Depiereux B. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006; 38:1248-50.
 45. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S. Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3979-82.
 46. Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD. *Nefrología* 2009; 29:392-6.
 47. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:250-6.
 48. Westerberg P-A, Linde T, Wikström B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3202-7.
 49. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E et al: Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205-15.
 50. Fukagawa M, Kazama JJ. With or without the kidney: the role of FGF23 in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1295-8.
 51. Benet-Pagès A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005; 14:385-90.
 52. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007; 117:2684-91.



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Dra. Ágata Rita Carpentieri *

Disorders of Phosphate Homeostasis and Tissue Mineralisation **(Desórdenes en la homeostasis del fosfato y tejidos de mineralización).**

Bergwitz C, Jüppner H. *Endocr Dev* 2009; 16:133-56.

Esta revisión proporciona una actualización sobre el conocimiento de la fisiopatología, la presentación clínica, la evaluación diagnóstica y la terapia de los desórdenes de la homeostasis del fosfato y el tejido de mineralización. En contraste con la regulación de la homeostasis del calcio, que ha sido extensivamente estudiada durante varias décadas, se sabe relativamente poco sobre la regulación de la homeostasis del fosfato. El fosfato cumple funciones celulares como la formación de ADN, la síntesis de lípidos de la membrana, la generación de ésteres de fosfato de gran energía y la señalización intracelular. La concentración de fosfato circulante es determinada por el equilibrio entre la absorción intestinal de fosfato de la dieta, el almacenamiento como hidroxapatita en el esqueleto y su reabsorción renal. Esta reabsorción ocurre vía el co-transportador de fosfato/sodio tipo II y tipo III que juega un rol clave en el mantenimiento de las homeostasis del fosfato.

Recientemente ha sido identificado al factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) como parte del eje hormonal riñón-hueso.¹ FGF23 es una proteína transmembrana de 30 kDa producida y secretada por los osteoblastos, la cual se une y activa receptores FGF (FGFRs). Es inactivada por una enzima pro-convertasa (PHEX) en dos fragmentos de 18 kDa (amino) y 12 kDa (carboxilo). El

gen de PHEX se ubica sobre el cromosoma X. Recientemente se descubrió que errores adquiridos o innatos que afectan este sistema hormonal puede conducir a una anormal homeostasis de fosfato y/o del tejido de mineralización. Por ejemplo, las mutaciones en el gen PHEX proporcionaron una explicación molecular genética de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), la forma más frecuente de la pérdida renal de fosfato.²

También se descubrió que FGF23 se une con alta afinidad al receptor del factor de crecimiento fibroblasto 1c en presencia de su co-receptor Klotho.³ Esto inhibe, directa o indirectamente, la reabsorción de fosfato por reducción de la expresión del cotransportador fosfato de sodio NaPi-IIa y NaPi-IIc y la síntesis de 1,25-dihidroxi-vitamina-D por el túbulo proximal renal y la secreción de hormona de paratiroides por las glándulas de paratiroides.⁴

Aunque mucho queda por aprender sobre este nuevo sistema hormonal, el actual conocimiento ya ha proporcionado mejores herramientas para el diagnóstico de numerosos desórdenes genéticos en el metabolismo del fosfato, tanto aquellos asociados con la hiper como con la hipofosfatemia, proporcionando una base racional para su tratamiento. En el futuro, estos avances permitirán el desarrollo de drogas más eficaces en el tratamiento de estos desórdenes.

* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

La siguiente Tabla resume las hiper e hipofosfatemias conocidas, los desórdenes en los tejidos de mineralización y las fallas genéticas involucradas, conocidas hasta ahora.

Disorder	Abbreviation	OMIM	Inheritance	Gene		OMIM	Gene location
<i>Hyperphosphataemic disorders</i>							
Hyperphosphataemic familial tumoral calcinosis	HFTC						
Hyperphosphataemic familial tumoral calcinosis type 1	HFTC1	#211900	AR	UDP-N-acetyl- α -D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3	GALNT3	*601756	2q24-q31
Hyperostosis-hyperphosphataemia syndrome	HSS	#610233	AR				
Hyperphosphataemic familial tumoral calcinosis type 2	HFTC2	#211900	AR	fibroblast growth factor 23	FGF23	*605380	12p13.3
Hyperphosphataemic familial tumoral calcinosis type 3	HFTC3	#211900	AR	Klotho	KL	+604824	13q12
<i>Hypophosphataemic disorders</i>							
X-linked dominant hypophosphataemic Rickets	XLHR	#307800	XLD	phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome	PHEX	*300550	Xp22.2-p22.1
Autosomal-dominant hypophosphataemic rickets	ADHR1 ADHR2	#193100 %612089	AD AD	fibroblast growth factor 23 KL	FGF23 KL	*605380 +604824	12p13.3 13q12
Autosomal-recessive hypophosphataemia	ARHP	#241520	AR	dentin matrix acidic phosphoprotein 1	DMP1	*600980	4q21
Hereditary hypophosphataemic rickets with hypercalciuria	HHRH	#241530	AR	solute carrier family 34 (sodium/phosphate cotransporter), member 3	SLC34A3	*609826	9q34
Hypophosphataemia with osteoporosis and nephrolithiasis type I	NPHLOP1	#612286	AD	solute carrier family 34 (sodium/phosphate cotransporter), member 1 (see text p. 148)	SLC34A1?	*182309	5q35
Hypophosphataemia with osteoporosis and nephrolithiasis type II	NPHLOP2	#612287	AD	solute carrier family 9, isoform A3, regulatory factor 1 (see text p. 148)	SLC9A3R1?	*604990	17q25.1
Osteoglophonic dysplasia	OGD	#166250	AD	fibroblast growth factor receptor 1	FGFR1	*136350	8p11.2-p11.1
Opsismodysplasia	OSD	%258480	AR	not known			
Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome		%163200	sporadic somatic mutation	fibroblast growth factor receptor 33	FGFR3		4p16.3
McCune-Albright fibrous dysplasia	MAS/FD	#174800	sporadic somatic mutation	GNAS complex locus	GNAS	+139320	20q13.2
Jansen's metaphyseal chondrodysplasia		#156400	AR	PTH/PTHrP receptor 1	PTHr1	*168468	3p22-p21.1
Neurofibromatosis type I	NF1	+162200	AD	neurofibromin	NF1		17q11.2
Neurofibromatosis type II	NF2	#101000	AD	neurofibromin 2 (merlin)	NF2	*607379	22q12.2
<i>Tissue mineralisation disorders</i>							
Normophosphataemic tumoral calcinosis	NFTC	#610455	AR	sterile alpha motif domain-containing protein 9	SAMD9	*610456	7q21
Pulmonary alveolar microlithiasis		#265100	AR	solute carrier family 34 (sodium/phosphate cotransporter), member 2	SLC34A2	*604217	4p15.31-p15.2



Referencias

1. Liu S, Quarles LD: How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1637-47.
2. The HYP Consortium: A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11:130-6.
3. Kuro-o M: Endocrine FGFs and Klothos: emerging concepts. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:239-45
4. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, et al: Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007;195:125-31.

PROGNATISMO El mentón de los Austria

Una familia imperial que reinó en Austria hasta 1918 y en varios países de Europa fue la de los Habsburgo. Pueden señalarse Habsburgo españoles, Habsburgo austríacos, y la casa de Habsburgo-Lorena. Por otro lado tenemos que mencionar la numismática, ciencia auxiliar de la historia que trata del conocimiento de las medallas y monedas antiguas. La conjunción de la estirpe de los Habsburgo y la numismática ha proporcionado a la historia de la medicina fascinantes observaciones vinculadas a la dinastía mencionada, gracias a los estudios realizados por el Dr. G. D. Hart, de la Universidad de Toronto.

Señalemos previamente que el prognatismo leve no es raro en el ser humano, no superando el 0,5% de la población. En los Habsburgo esta anomalía fue padecida de una forma más intensa, al producir una protrusión del maxilar y labio inferiores (mandíbula y labio de Habsburgo, respectivamente); la típica facies de Habsburgo también incluye rinocifosis (nariz de Habsburgo). Asimismo, este peculiar prognatismo presenta un carácter dominante no ligado al sexo.

Desde el punto de vista anatómico, el trastorno obedece a un aumento del ángulo entre la rama montante y el cuerpo del maxilar inferior. En los casos graves, los dientes inferiores sobresalen de los superiores, dando una apariencia de *bulldog*, generando dificultades en la masticación, ingestión de alimentos y articulación de la palabra.

El análisis concienzudo de las medallas y monedas con la efigie de los Habsburgo permitió determinar que esta anomalía se evidenció por vez primera en la persona de Federico III, emperador de Alemania entre 1440 y 1403. Posteriormente apareció en todos los miembros de la familia, incluido el linaje español a partir de Felipe II, quien reinó entre 1556 y 1598, y hasta Carlos II (1665-1700), último soberano de dicha estirpe.

No obstante lo apuntado, encontramos una excepción ya que un Habsburgo no sufrió la anomalía. Se trata de José I, emperador de Alemania de 1705 a 1771. La apuntada excepción permite sospechar algunas situaciones: si se trató de una omisión deliberada del artista o si obedeció a un desliz amoroso de la madre del soberano, doña Eleonora Magdalena de Neuberger.

OSVALDO FÉLIX SÁNCHEZ
Profesor Adjunto de la Cátedra de Filosofía e Historia de la Medicina,
Facultad de Medicina, Universidad Abierta Interamericana, Seccional Rosario.
Responsable Académico de la Materia Electiva Derecho Sanitario y Bioética Aplicada,
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Dra. Valeria A. Rodríguez *

Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. **(Conocimientos actuales de la osteoporosis asociada a la enfermedad del hígado).**

Nakchbandi I, van der Merwe S. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6: 660-70.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica poseen un riesgo mayor de padecer osteoporosis y fracturas osteoporóticas.¹ La fisiopatología de la osteoporosis asociada con la enfermedad hepática es multifactorial y difiere entre los distintos tipos de enfermedades del hígado, y entre la población de pacientes estudiados, por ejemplo, las mujeres postmenopáusicas tienden a tener una osteoporosis más severa a causa de la deficiencia de estrógeno. Los factores que inhiben la formación del hueso, el aumento de la osteoclastogénesis y la activación del sistema inmunológico, contribuyen en varias combinaciones a la pérdida del hueso observada comúnmente en pacientes con enfermedad hepática.

La enfermedad ósea metabólica ha sido ampliamente estudiada en pacientes con colestasis hepática. La osteoporosis es poco frecuente en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) temprana y en aquellos con colangitis esclerosante primaria en ausencia de cirrosis. Sin embargo, la osteoporosis es común en pacientes con formas avanzadas de estas enfermedades del hígado. Dos grandes estudios se realizaron en Europa y Esta-

dos Unidos, en los cuales encontraron que la osteopenia es común en pacientes con CBP avanzada.²

La osteoporosis también se ha descrito en pacientes con lesión en el parénquima hepático. En los pacientes pre-trasplante con hepatitis viral crónica, la prevalencia de la osteoporosis varía entre un 20-53%. En un estudio longitudinal japonés en pacientes con hepatitis C crónica, se encontró que sólo las mujeres mayores de 60 años presentaban un riesgo significativo de osteopenia comparado con el de la población general, lo que sugiere que esta enfermedad puede interactuar con otros factores de riesgo exacerbando la pérdida ósea.³ Un estudio en el 2005 evaluó la prevalencia de la osteoporosis en pacientes con hepatitis viral no cirrótica. Los pacientes con hepatitis B (HBV) o hepatitis C (HCV) no cirróticos habían reducido significativamente la densidad mineral ósea (DMO), lo que indica que la pérdida del hueso puede ocurrir tempranamente en pacientes con el virus de la hepatitis. Nuevas evidencias han surgido con respecto al impacto de la hepatitis viral crónica y la cirrosis en el hueso y la supervivencia en mujeres postmenopáusicas. Arase y col.⁴

* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.



demonstraron que la incidencia acumulativa de fracturas en esas personas puede ser del 12,2% durante diez años después de su presentación inicial. Además, la presencia de fracturas se asocia con una mayor mortalidad en esa población. La tasa de supervivencia acumulada después de una fractura fue severamente reducida (57,6%), lo cual subraya la importancia de la prevención de fracturas osteoporóticas en personas con enfermedad hepática.

Otros ejemplos en donde es frecuente encontrar osteoporosis son en pacientes con enfermedad hepática asociada al alcohol, hemocromatosis genética o hepatitis autoinmune.

Un gran número de factores aumentan la susceptibilidad a la pérdida ósea en los pacientes con enfermedad hepática. Por ejemplo, la desnutrición o deficiencias en la dieta se producen con frecuencia en estos individuos. La presencia de la lesión en el parénquima en pacientes con enfermedad hepática crónica puede influir en las diversas formas, como por ejemplo en eje hipotálamo-pituitario-gonadal, causando hipogonadismo.⁵ Además, algunos fármacos, tales como los corticosteroides y el agente antiviral ribavirina, afectan el metabolismo óseo, y el consumo indebido de alcohol a largo plazo suprime la formación del hueso. La vía RANK-RANKL ha sido extensamente investigada pero existen pruebas limitadas de que ésta vía sea importante para la pérdida ósea asociada con enfermedades hepáticas. Se carece de fundamento científico para la evaluación terapéutica de anticuerpos monoclonales anti-RANKL para estos pacientes. La osteoclastogénesis inducida por CSF1 (Factor 1 estimulante de colonias) se ha vinculado a la pérdida ósea asociada con colestasis hepática. No existen inhibidores de CSF1 disponibles, sin embargo la terapia con bifosfonatos a través de la inhibición de los osteoclastos podría ser de utilidad. El uso de la

terapia con bifosfonatos en pacientes con enfermedad hepática, ha sido evaluado en ensayos clínicos pequeños, principalmente en pacientes con enfermedad hepática colestásica. El tratamiento con bifosfonatos también es eficaz para los pacientes sometidos a trasplante de hígado o en pacientes con hepatitis autoinmune, ya que podría proteger a estas personas del uso de corticosteroides, evitando la pérdida ósea, aún en los individuos con DMO normal.

La supresión de la formación ósea relacionadas a enfermedades en el hígado puede ser consecuencia de la producción alterada de fibronectina, niveles alterados de IGF-I (factor de crecimiento de insulina tipo I) o por las acciones de otros factores. La producción de citoquinas incluyendo TNF (Factor de Necrosis Tumoral), CSF1 e IL-17 (interleuquina 17) puede aumentar la osteoclastogénesis y la pérdida del hueso. Se requiere investigación adicional para dilucidar la acción de las citoquinas, sus vías de señalización y el rol de la inflamación del hígado en la enfermedad hepática asociada a la pérdida ósea.

Referencias

1. Pares A, Guanabens N. *Clin. Liver Dis* 2008;12:407-24.
2. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S y col. *J. Hepatol* 2005; 42:573-7.
3. Masaki K, Shiomi S, Kuroki T, Tanaka T, Monna T, Ochi H. *J. Gastroenterol* 1998; 33:236-40.
4. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y y col. *J. Med. Virol* 2008; 80:1302-7.
5. Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio F, Lenzi A, D'Amico, D. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31:470-8.

ÍNDICE ACUMULADO / *Cumulative Index*

VOL. 6, Nº 1
enero / abril 2010

EDITORIAL / *Editorial*

Conflictos de intereses en la investigación ortopédica

Conflict of interest in orthopedic research

Stella Maris Martínez

7

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

Importancia relativa de las modificaciones del contenido mineral óseo y del área en la determinación del descenso de la densidad mineral ósea del cuello femoral en la posmenopausia

Decrease in femoral neck bone mineral density after menopause: relative importance of changes in bone mineral content and area

Haraldo Claus-Hermsberg, María Pía Lozano Bullrich, Magdalena Rey, María Josefina Pozzo.

9

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

Bifosfonatos, conexinas y apoptosis de osteoblastos y osteocitos: nuevo mecanismo de acción con implicancias terapéuticas

Bisphosphonates, connexins and apoptosis of osteocytes and osteoblasts: a novel mechanism of action with therapeutic potential

Lilian I. Plotkin

16

Mecanismo de acción de PTH en células de adenocarcinoma de colon humano

Mechanism of action of PTH on cells of human colonic adenocarcinoma

Claudia Gentili, Natalia Calvo, Ana Russo de Boland

24

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Increased circulating heat shock protein 60 induced by menopause, stimulates apoptosis of osteoblast-lineage cells via up-regulation of toll-like receptors

Adriana del Valle Pérez

31

Prostaglandin D₂ receptors control osteoclastogenesis and the activity of human osteoclast

Susana Morelli

33

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / *Information for Authors*

35



VOL. 6, Nº 2
mayo / agosto 2010

AGRADECIMIENTOS	47
COMITÉ EVALUADOR	48
INVITADOS EXTRANJEROS	49
INVITADOS NACIONALES	49
SUBSIDIOS	50
AUSPICIOS	50

EDITORIAL / Editorial

Palabras de bienvenida

Welcome message

Nori Tolosa de Talamoni 51

PROGRAMA CIENTÍFICO 53

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Papel protector del 17 β -estradiol y de la testosterona en la apoptosis del músculo esquelético.

Protective paper of 17 β -estradiol and testosterone in apoptosis of skeletal muscle.

Lucía Pronsato, Ana Carolina Ronda, Lorena Milanese, Andrea Vasconsuelo, Ricardo Boland. 65

ACTUALIZACIONES / Reviews

El caballero y la dama con osteoporosis.

The gentleman and the lady with osteoporosis.

Ariel Sánchez 81

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

Krishnan AV, Swami S, Peng L, Wang J, Moreno J, Feldman D. Tissue-Selective Regulation of Aromatase Expression by Calcitriol: Implications for Breast Cancer Therapy. Endocrinology, 2010; 151(1):32-42.

Luciana Bohl 91

Francioni Lopes R, Medina Coeli C, Abisman M, Fleiuss L. Additional beneficial effects of recombinant growth hormone in alendronate-treated patients with idiopathic osteoporosis. Endocrine Journal, 2009; 56:851-8.
Ana María Marchionatti 93

RESÚMENES DE CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS 95

COMUNICACIONES LIBRES 118

ÍNDICE DE AUTORES 160

VOL. 6, Nº 3
septiembre / diciembre 2010

EDITORIAL / Editorial

¿Para qué sirve el FRAX?
What is the FRAX?
Ariel Sánchez 169

ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

Estimación del riesgo de fracturas osteoporóticas según FRAX™ en mujeres adultas argentinas
Estimation of the risk of osteoporotic fractures in adult women in Argentina assessed by FRAX™
María Elena Torresani, María Laura Oliva, María Laura Rossi, Constanza Echevarría, Laura Maffei 174

ARTÍCULO ESPECIAL / Special Article

Epidemiología y costos financieros de la osteoporosis en Argentina, 2009
Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Argentina, 2009
Francisco R. Spivacow, Ariel Sánchez 184

ACTUALIZACIONES / Reviews

Reguladores clásicos y noveles del metabolismo del fosfato
Classical and novel regulatory factors of phosphate metabolism
Verónica E. Di Loreto, Mercedes Lombarte, Alfredo Rigalli. 194



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / Bibliographical Comments

Disorders of Phosphate Homeostasis and Tissue Mineralisation
Ágata Rita Carpentieri 206

Current understanding of osteoporosis associated with liver disease.
Valeria A. Rodríguez 209

ÍNDICE ACUMULADO / Cumulative Index 211