ESTUDIO PILOTO PARA DETERMINAR LA ASOCIACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA FRACTURA DE CADERA POR FRAGILIDAD

Roselló-Añón A, Chiappe C, Valverde-Vázquez MR, Sangüesa-Nebot MJ, Doménech-Fernández J

Antecedentes

Las fracturas de cadera son la causa más frecuente de ingreso hospitalario en los servicios de ortopedia de Europa, por lo que se consideran un importante problema sanitario nacional. Además de tener un impacto significativo en la mortalidad de los pacientes, generan una importante carga social y un elevado coste para los sistemas nacionales de salud[1] .

La osteoporosis es un trastorno esquelético sistémico crónico mediado por factores inflamatorios que conduce a un aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fractura. La edad, el sexo femenino y los antecedentes de fractura son los principales factores de riesgo clínicos asociados a la fractura pero tienen escaso valor predictivo[2]. La medición de la densidad mineral ósea mediante densitometría ósea es el método de elección en la evaluación del riesgo de fractura, pero su baja sensibilidad es una de las razones por las que no se recomienda para el cribado generalizado de la población[3]. Por ello, es de gran interés identificar factores de riesgo adicionales que nos ayuden a comprender mejor la fisiopatología de estas fracturas y mejorar nuestra capacidad preventiva.

El microbioma humano es el conjunto de especies microbianas (microbiota) y sus metabolitos, que están asociados al cuerpo humano. La microbiota intestinal (MI) está formada por billones de microorganismos de más de 1000 especies[4]. Se ha demostrado una clara asociación entre el microbioma y varias afecciones crónicas, como las enfermedades inflamatorias intestinales, la obesidad o el cáncer[5]. Sin embargo, su relación con enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis es menos conocida.

Existen suficientes datos que apoyan la teoría de la modulación de la masa ósea por la microbiota intestinal (osteomicrobiología)[5]; no obstante, faltan estudios clínicos en humanos que relacionen directamente la microbiota con el riesgo de fractura de cadera. Nuestra hipótesis es que los pacientes con fractura de cadera por fragilidad tienen una microbiota específica que favorece la osteopenia y la aparición de fracturas.

Objetivos

Identificar la microbiota intestinal predominante en ancianos con fractura de cadera por fragilidad en comparación con la microbiota presente en individuos sanos.

Diseño y métodos del estudio

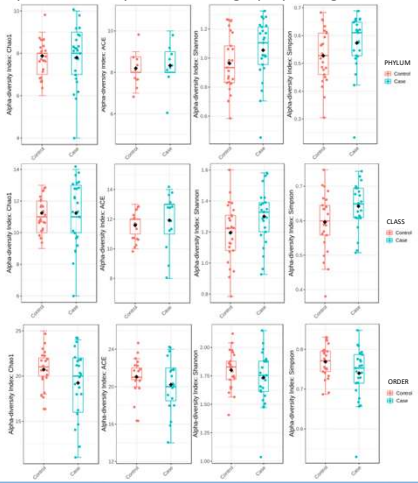
Estudio observacional, analítico, de casos y controles. La MI se determinó mediante extracción de ADN de muestras de heces y secuenciación del ADN ribosómico 16S tras la generación de bibliotecas de genes. En todos los pacientes se registraron variables analíticas relacionadas con la inmunidad, la función renal y el metabolismo óseo. Para el análisis bioinformático de la microbiota se utilizaron las plataformas Qiime2 y Calipso. También se determinó la fuerza de la asociación entre la presencia de fractura y las poblaciones de microbiota identificadas mediante el cálculo de la Odds Ratio. La muestra consta de 50 pacientes y se distribuye de la siguiente manera:25 pacientes ancianos con fractura de cadera por fragilidad y 25 sujetos sin fractura emparejados por sexo y edad.

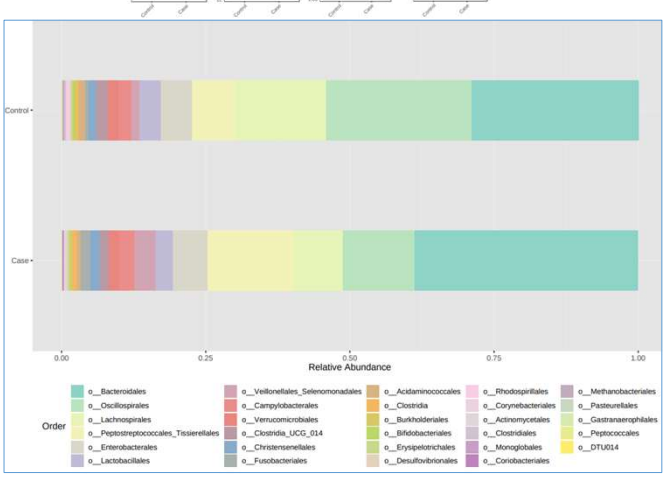
Resultados

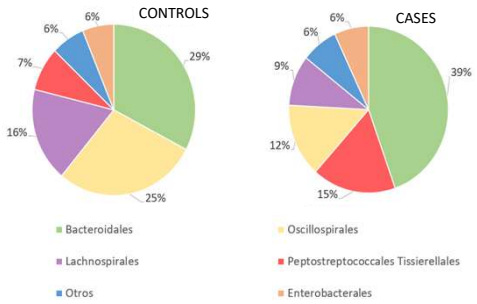
La muestra estaba formada por 32 mujeres (64%) y 18 hombres (36%), con una edad media de 80,9 años (DE±7,7).

Los estimadores de diversidad en los grupos de control aumentaron en comparación con los del grupo de fractura de cadera.

Según los datos de secuenciación de todas las muestras, la MI se clasificó en 10 filos, 15 clases y 29 órdenes. Se registró un total de 2.048.310 taxones bacterianos, de los cuales 1.039.915 correspondían al grupo de control y 1.008.395 al grupo patológico.

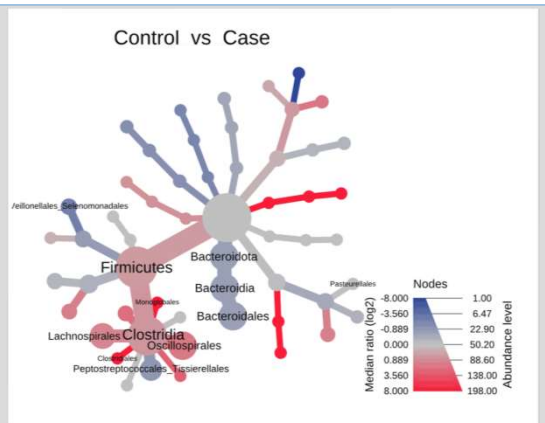






Los órdenes Bacteroidales, Oscillospirales, Lachnospirales, Peptostreptococcales-Tissierellales y Enterobacterales fueron los órdenes dominantes en ambos grupos. En los pacientes con fractura se observó un aumento porcentual significativo de los órdenes Bacteroidales (p<0,001) y Peptostreptococcales-Tissierellales (p<0,005), así como una disminución del orden Lachnospirales (p<0,001) en comparación con los controles.

Los cambios observados a este nivel taxonómico, especialmente el aumento en Bacteroidales y la disminución en Lachnospirales, indican que existe una asociación con la reducción de la masa ósea.



Árbol de calor que representa cuantitativa (abundancia media) y estadísticamente (prueba de suma de rangos de Wilcoxon) las diferencias taxonómicas entre comunidades microbianas. El tamaño y el color de los nodos y las aristas están relacionados con la abundancia de organismos por orden. El color de cada taxón representa el cociente log-2 de las proporciones medianas de las lecturas observadas en cada grupo de estudio. Sólo se indican los órdenes bacterianos que muestran diferencias significativas determinadas por una prueba de suma de rangos de Wilcox seguida de una corrección Benjamini---Hochberg (FDR) para comparaciones múltiples.

Conclusiones

Este estudio ha hallado una asociación entre una microbiota específica en pacientes ancianos con fractura de cadera por fragilidad. Estos hallazgos abren la puerta a nuevas estrategias para prevenir las fracturas de cadera. Es posible que la modificación de la microbiota mediante probióticos se revele como un método eficaz para reducir el riesgo de fractura de cadera

Bibliografía

1. Svedbom A et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013 Dec 11;8(1–2):137.
2. Kanis JA et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004 Aug;35(2):375–82.
3. Schuit SCE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone. 2004 Jan;34(1):195–202.
4. Lozupone CA et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012 Sep 12;489(7415):220–30.
5. Jones RM et al. Osteomicrobiology: The influence of gut microbiota on bone in health and disease. Bone. 2018 Oct 1;115:59–67.

6 CONGRESO SECOT
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA

Financiación : Este estudio ha sido financiado por la Beca para Proyectos de Investigación en COT 2019,dotada con 12.500 €