

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 1

1. Predictores de fallo terapéutico con bisfosfonatos orales: estudio internacional de cohortes

Hawley S¹, Wallace G¹, Kassim Jawaid M¹, Rubin KH², Judge A¹, Arden NK¹, Vestergaard P³, Eastell R⁴, Díez-Pérez A⁵, Cooper C⁶, Abrahamson B⁷, Prieto-Alhambra D^{1,5,7}
 1 Musculoskeletal Epidemiology, NDORMS, University of Oxford, Oxford (Reino Unido); 2 Southern Denmark University, Odense (Dinamarca); 3 Aalborg University, Aalborg (Dinamarca); 4 University of Sheffield, Sheffield (Reino Unido); 5 Musculoskeletal Research Unit, FIMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona; 6 MRC Lifecourse Epidemiology Unit, Southampton (Reino Unido); 7 GREM-PAL Research Group, Idiap Jordi Gol, Barcelona

Introducción: La International Osteoporosis Foundation ha definido recientemente la aparición de al menos 2 fracturas incidentes durante el tratamiento con bisfosfonatos como un criterio de 'fallo terapéutico' a esta terapia.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados con la aparición de al menos 2 fracturas incidentes en pacientes usuarios de bisfosfonatos orales con alto cumplimiento terapéutico ($\geq 80\%$).

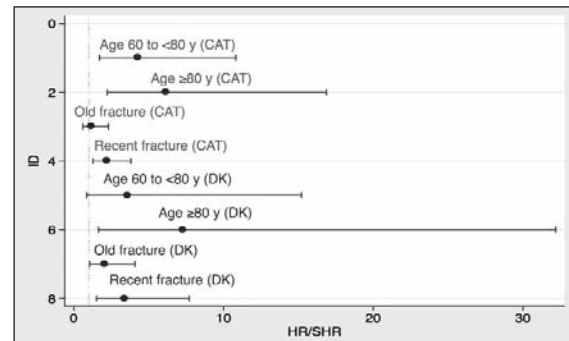
Material y métodos: Los datos se extrajeron de dos fuentes contrastadas: 1. La base de datos SIDIAP (www.sidiap.org), que recoge información clínica recogida en la historia de Atención Primaria vinculada a la facturación de farmacia para un total de >5 millones de habitantes de Catalunya (>80% de la población), y 2. Los registros de salud de Dinamarca, que incluyen la información recogida en todo contacto con el sistema sanitario danés, incluyendo los productos farmacéuticos dispensados.

Se incluyó a todos los usuarios incidentes de bisfosfonatos orales en SIDIAP y Dinamarca en los periodos 2006-2007 y 2000-2001 respectivamente. Se excluyó a pacientes con Paget, edad <40 años, usuarios de fármacos anti-osteoporosis en el año previo, y aquellos con cumplimiento terapéutico <80%.

El evento de interés fue la aparición de al menos 2 fracturas incidentes (en fechas o 2 localizaciones distintas) entre los 6 meses post-inicio del tratamiento y la finalización del mismo.

Se usaron modelos de supervivencia (Fine and Gray) para estimar el riesgo de respuesta inadecuada asociado a cada uno de los factores de riesgo.

Resultados: 7.449/21.385 (34,8%) y 7.885/13.949 (56,5%) usuarios de bisfosfonatos cumplieron los criterios de inclusión en Catalunya y Dinamarca respectivamente. Los únicos predictores significativos de respuesta inadecuada fueron una edad ≥ 80 años (HR 6,13 [IC95% 2,23-16,88] en SIDIAP y 7,29 [1,65-32,19] en Dinamarca) y antecedente reciente (en los últimos 6 meses) de fractura osteoporótica (HR 2,21 [1,28-3,81] y 3,41 [1,51-7,71]).



Conclusiones: Una mayor edad, y un antecedente de fractura reciente, son potentes factores de riesgo de respuesta inadecuada a bisfosfonatos orales, como se confirma en dos cohortes independientes. Una monitorización más estrecha y/o terapias alternativas deberían ser consideradas en pacientes ancianos con fractura osteoporótica en los 6 meses previos al inicio del tratamiento.

2. Papel de los microARN en enfermedades del metabolismo óseo

Garmilla P¹, Sañudo C¹, Delgado-Calle J¹, Pérez-Núñez M¹, Sumillera M¹, Riancho JA¹
 Servicios de 1 Medicina Interna, 2 Traumatología y Ortopedia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL

Introducción: Los microARN modulan la actividad de diferentes genes a nivel post-transcripcional. Son reguladores emergentes de la función de muchas células y están implicados en la patogenia de múltiples enfermedades. Sin embargo, a penas se ha explorado su papel en la patogenia de los trastornos esqueléticos.

Objetivo: Determinar cómo mecanismos epigenéticos están implicados en la susceptibilidad a desarrollar estas enfermedades, mediante el análisis de expresión de microARN (ARN no codificante que controlan la expresión de genes mediante la inhibición de ARN homólogos).

Material y métodos: Se determinó la expresión de 760 microARN en tejido óseo trabecular de la cabeza femoral de 8 pacientes con fracturas osteoporóticas y en 8 con coxartrosis. Para ello, tras extraer el ARN total, se analizaron los niveles de microARN mediante PCR cuantitativa utilizando mini-arrays comerciales basados en sondas Taqman (Life Technologies). Los

resultados se replicaron posteriormente mediante el análisis individual de algunos microARN seleccionados en un grupo más amplio de 44 individuos.

Resultados: En el análisis inicial, se identificaron 13 microARN cuyos niveles de expresión eran diferentes en las muestras de pacientes con osteoporosis y con artrosis ($p < 0,05$). Esas diferencias se confirmaron en la fase de replicación para 2 microARN. Así, miR-518f tenía un mayor expresión en el hueso de sujetos con osteoporosis que en el de pacientes con artrosis y controles ($p < 0,05$). Por su parte, miR-187 se expresaba más en el hueso de sujetos con artrosis que en osteoporosis y controles ($p < 0,05$). El análisis bioinformático reveló que ambos microARN tienen entre sus dianas genes que modulan la actividad de las células esqueléticas. WISP1 y FGF3 son dianas de miR-187. Por su parte, el gen CTNNB1, que codifica la betacatenina, clave en la señalización de los ligandos Wnt, es diana de miR-518f.

Conclusiones: Estos resultados apoyan la idea de que las diferencias en la expresión de algunos microARN que modulan a nivel post-transcripcional genes reguladores de la actividad de las células óseas pueden contribuir al desarrollo de enfermedades esqueléticas prevalentes como la osteoporosis y la artrosis.

3. Eficacia de la realización de una visita presencial a los 3 meses de una fractura de cadera para mejorar la frecuencia de prescripción de tratamiento para la prevención secundaria de la fractura osteoporótica
 Borrell H¹, Martín I¹, Armengol E¹, Montero A², Chivite D³, Coscujuela A³, Gómez Vaquero C¹

Servicios de 1 Reumatología, 2 Medicina Interna y 3 Traumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Introducción: Sólo alrededor del 20% de los pacientes con fracturas por fragilidad realizan un tratamiento adecuado para la prevención de nuevas fracturas osteoporóticas.

Objetivo: Analizar si la realización de una visita presencial tras el alta hospitalaria en pacientes con fractura de cadera aumenta la frecuencia de prescripción y el cumplimiento terapéutico del tratamiento para prevención secundaria de la fractura osteoporótica respecto a la realización de una visita telefónica.

Material: Estudio observacional prospectivo en que se incluyeron todos los pacientes ingresados por fractura de cadera en un hospital universitario en el periodo entre el 1 de febrero y el 31 de diciembre de 2012, a quienes se realizó una visita presencial (VP) a los 3 y 12 meses del ingreso. Como comparador, se incluyeron los pacientes que ingresaron los dos años previos, a quienes los controles se realizaron mediante visita telefónica (VT). Al alta, en los pacientes en que se consideró indicado, se pautaron suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento antirresortivo u osteoformador. En las visitas (presencial o telefónica), se registraron el estado funcional y cognitivo del paciente, así como la frecuencia de prescripción y el cumplimiento terapéutico. A los pacientes que no lo realizaban, se les reintroducía y se les insistía en la importancia de tomarlo.

Resultados: Se incluyeron 538 pacientes (153 en el grupo VP y 385 en el VT) con una edad media de 83±9 años y un índice de

masa corporal (IMC) de 25,5±4,5 kg/m² al ingreso. El 68% eran mujeres; el 50% tenía una fractura de tipo pertrocantérea y el 33%, subcapital. La mortalidad al año de la fractura fue del 27%. El índice de comorbilidad de Charlson (ICC) medio fue de 1,9±1,9 puntos y el índice de Barthel (IB), 74±28 puntos. El 57% de los pacientes tenía un test de Pfeiffer (TP) normal, el 15% presentaba un deterioro leve, el 13% moderado y el 15% grave. No hubo diferencias entre ambos grupos respecto a las variables previas.

Al año de la fractura, el porcentaje de pacientes que presentaba empeoramiento del IB (disminución de más de 15 puntos) y del TP (cambio de una categoría) fue superior en el grupo VT (p<0,05).

El seguimiento a un año se completó en 350 pacientes (102 en el grupo VP y 248 en el VT). En un 84% se había pautado tratamiento al alta. A los 3 meses, el 56% realizaba tratamiento, sin diferencias entre grupos. Al año, lo realizaban el 70% de pacientes en el grupo VP y el 54% de pacientes en el VT (p<0,01). Esta diferencia no se confirmó en el estudio multivariante, en el que el empeoramiento del TP fue la única variable estadísticamente significativa (OR: 0,43; IC 95%: 0,23-0,81; p<0,01).

El 54% realizan el tratamiento en los dos puntos de seguimiento. El 14% de los que tomaban el tratamiento a los 3 meses ya no lo toma al año, sin diferencias entre grupos. De los que no tomaban el tratamiento a los 3 meses, el 54% del grupo VP y el 12% del VT pasan a tomarlo al año (p<0,001); esta diferencia se confirmó en el estudio multivariante en el que se incluyeron como covariables la edad, el IMC, el ICC y el empeoramiento al año del IB y TP (OR: 5,9; IC 95%: 1,9-19,1; p<0,01).

Conclusiones: La intervención que determina una mayor frecuencia de seguimiento del tratamiento para prevención secundaria de la fractura osteoporótica es su prescripción al alta. Realizar una visita presencial a los 3 meses permite rescatar a más de la mitad de los pacientes que no realizan el tratamiento.

4. Niveles séricos elevados y expresión hepática de esclerostina en pacientes con cirrosis biliar primaria. Asociación con marcadores del remodelado óseo y gravedad de la colangitis

Ruiz-Gaspà S, Gifre L, Parés A, Miquel R, Peris P, Monegal A, Dubrueil M, Arias A, Guañabens N

Unidades de Patología Metabólica Ósea y Hepatología. Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Departamento de Patología, IDIBAPS. Universidad de Barcelona

Introducción: La esclerostina, un inhibidor de la vía de Wnt, está implicada en la regulación de osteoblastogénesis y se desconoce su papel en el desarrollo de la patología ósea en la cirrosis biliar primaria (CBP), caracterizada por una baja formación ósea.

Objetivo: Por ello, hemos evaluado los niveles circulantes y la expresión génica y proteica de esclerostina en el hígado, en esta enfermedad colestásica.

Material: Se determinaron los niveles séricos de esclerostina en 83 mujeres con CBP (edad media: 60±12 años) y 101 mujeres control de la misma edad. Se determinaron la densidad mineral ósea (DMO) lumbar y femoral, así como los parámetros del metabolismo mineral y remodelado óseo (Ca / P, PTH, 25OHD, PINP, FA ósea, sCTX, NTX y osteocalcina). Además, se evaluó la expresión génica de esclerostina en muestras de tejido de biopsias hepáticas de 11 pacientes con CBP y 5 controles sanos, mediante PCR a tiempo real. La presencia y distribución de la esclerostina se evaluó en cortes de biopsias hepáticas de 11 pacientes mediante técnicas de inmunohistoquímica. La presencia y la gravedad de las lesiones histológicas se evaluaron semicuantitativamente en las mismas muestras de hígado.

Método: Se determinaron los niveles séricos de esclerostina en 83 mujeres con CBP (edad media: 60±12 años) y 101 mujeres control de la misma edad. Se determinaron la densidad mineral ósea (DMO) lumbar y femoral, así como los parámetros del metabolismo mineral y remodelado óseo (Ca/P, PTH, 25OHD, PINP,

FA ósea, sCTX, NTX y osteocalcina). Además, se evaluó la expresión génica de esclerostina en muestras de tejido de biopsias hepáticas de 11 pacientes con CBP y 5 controles sanos, mediante PCR a tiempo real. La presencia y distribución de la esclerostina se evaluó en cortes de biopsias hepáticas de 11 pacientes mediante técnicas de inmunohistoquímica. La presencia y la gravedad de las lesiones histológicas se evaluaron semicuantitativamente en las mismas muestras de hígado.

Resultados: 67% de las pacientes tenían una DMO baja (22% osteoporosis y 55% osteopenia). Las pacientes con CBP tenían niveles séricos más elevados de esclerostina que los controles (76,7±38,6 vs. 32,5±14,7 pmol/L, p<0,001). Los valores séricos de esclerostina se correlacionaron inversamente con los marcadores de formación ósea, PINP (p=0,05) y osteocalcina (p=0,03) y de resorción ósea, NTX (p=0,01) y sCTX (p=0,03). El ARNm de esclerostina en el hígado se sobreexpresa en comparación con las muestras control (2,7±0,3 vs. hígado sano). Además, se detectó expresión de esclerostina por inmunohistoquímica en 7 de las 11 muestras de hígado de pacientes con CBP, pero no en los controles. La expresión de esclerostina se distribuía principalmente en los conductos biliares y se asoció directamente con la gravedad de la colangitis (p=0,02) e indirectamente con el grado de inflamación lobular (p=0,03), pero no con el grado de fibrosis ni con el estadio histológico de la enfermedad hepática. La expresión génica de esclerostina fue superior en las muestras positivas por inmunohistoquímica (2,9±0,4 vs. 2,5±0,3, p: ns), particularmente en aquellas con granuloma lobular (3,6±0,6 vs. 2,4±0,2, p=0,02).

Conclusiones: El incremento en la expresión de esclerostina en el hígado y la asociación con colangitis histológica puede explicar los altos niveles séricos de esta proteína en pacientes con cirrosis biliar primaria, lo que sugiere que la esclerostina influye en la disminución de la formación ósea en esta enfermedad colestásica.

5. Densidad mineral ósea postcirugía bariátrica

Alhambra Expósito MR¹, Molina Puerta MJ¹, Muñoz Jiménez C¹, Manzano García G¹, Calañas Continente A¹, Gálvez Moreno MA¹, Quesada Gómez JM¹
 1 UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMI-BIC), Hospital Universitario Reina Sofía, RETICEF. Córdoba

Introducción: La cirugía bariátrica (CB) es un tratamiento eficaz, y cada vez más empleado de la obesidad grave y sus comorbilidades. Sin embargo, entre sus efectos secundarios se incluyen efectos adversos sobre hueso. La afectación ósea en pacientes sometidos a CB es multifactorial y podría estar condicionada por anomalías previas a la intervención y por la severidad de la obesidad. Por ello, es imperativo reconocer los mecanismos responsables de la pérdida de masa ósea inducida por la CB, con un cuidadoso control de la salud ósea, en pacientes sometidos a estos procedimientos, en orden a diseñar estrategias preventivas.

Objetivo: 1) Medir la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con educación nutricional previa e indicación de tomar un suplemento con 2.500 mg de calcio y 880 UI de vitamina D₃ tras CB. 2) Describir la incidencia de osteopenia y osteoporosis en nuestra serie. 3) Analizar si existe algún factor preoperatorio que nos pueda ayudar a predecir que pacientes van a sufrir osteoporosis (OP).

Material y métodos: Estudio transversal que incluyó una muestra de 318 pacientes (edad 47,2±10,7 años; 77% mujeres: 15% menopáusicas -74,3% quirúrgicas) sometidos a CB; a los que se le había realizado al menos una DMO por absorciometría dual de rayos X (DXA) en columna lumbar (CL) y femoral (FT) tras la

cirugía. Analizamos historia clínica, edad de cirugía, tipo de intervención y factores de riesgo de OP. Tiempo medio de seguimiento de 4,5±3 años.

Resultados: En el 95,5% de los pacientes se realizó gastroplastia vertical anillada y *bypass* gástrico, en 1,9% gastrectomía tubular y en 2,5% banda gástrica ajustable. El 72% estaba en tratamiento con calcio y vitamina D, el 4% con bifosfonatos y el 1% con denosumab; el resto no tomaba el tratamiento prescrito. DMO en CL: 1,20±0,16 cm² (T-score 0,13±0,18) FT: 1,40±1,94 cm² (T-score 0,14±1,27). Cumplían criterios densitométrico de osteopenia 17% en FT y 19% en CL y de OP un 2% y 1,2% respectivamente. Existía correlación inversa entre edad y DMO en CL (r=-0,191, p=0,001) y FT (r=-0,346, p<0,001) y entre los años de seguimiento y la DMO en CL (r=-0,242, p<0,001). Hubo una correlación directa entre el peso preoperatorio con la DMO en CL (r=0,272; p<0,001) y en FT (r=0,326; p<0,001), y entre el peso actual y la DMO en CL (r=0,213; p<0,001) y en FT (r=0,219; p<0,001). La pérdida de exceso de peso y los niveles de vitamina D no se correlacionaron con la DMO. Las mujeres menopáusicas tenían menor DMO en CL 1,15±0,17 (T-score -0,21±1,35) y FT 0,94±0,15 (T-score -0,37±1,09) que las no menopáusicas (p<0,001).

Conclusiones: Confirmamos la elevada prevalencia de osteoporosis, osteopenia y baja masa ósea en pacientes sometidos a CB, mucho mayor a la descrita para este grupo etario en población general. Además de la adecuación terapéutica suplementaria en todos los pacientes, en los de mayor edad, mujeres postmenopáusicas, los de más tiempo de seguimiento y los que consiguen una mayor pérdida de peso, hay que mantener un más estrecho seguimiento del metabolismo óseo, por su mayor riesgo de OP.

6. La pioglitazona, pero no la metformina, favorece la diferenciación adipogénica de células madre estromales. Papel de la criptoxantina como antagonista de la pioglitazona

Quesada Gómez JM, Santiago Mora R, Casado Díaz A

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, RETICEF. Córdoba

Introducción: La diabetes *mellitus* (DM) en si misma se asocia con mayor riesgo de fractura osteoporótica. Las tiazolidinedionas (TZD) y metformina (MF) se emplean para mejorar la resistencia a la insulina en pacientes con DM tipo 2. Las TZD son agonistas de *ppary* por lo que favorece la adipogénesis en detrimento de la génesis de osteoblastos formadores de hueso a partir de células estromales mesenquimales (MSC), conduciendo a una disminución de DMO y aumento del riesgo de fracturas en pacientes con DM tratadas con TZD. La β -criptoxantina (BC) es un carotenoide con capacidad de aumentar la osteogénesis e inhibir la adipogénesis.

Objetivo: Evaluar el efecto de la TZD pioglitazona (PG) y MF sobre la diferenciación de MSC, y la capacidad de la BC de disminuir los posibles efectos sobre la inducción adipogénica.

Material y métodos: MSC no diferenciadas o inducidas a diferenciarse a osteoblastos o adipocitos han sido tratadas con con-

centraciones de entre 10⁻⁷ y 10⁻⁶ M de PG o MF, y estudiado marcadores osteoblasticos y adipogénicos. A continuación, los tratamientos que realizaron algún efecto fueron evaluados aplicando BC (10⁻⁷ y 10⁻⁶ M).

Resultados: No observamos efectos significativos de la MF sobre la diferenciación de MSC. La PG provocó la expresión de marcadores adipogénicos en células control e inducidas a osteoblastos a 10⁻⁵ M y más intensamente a 10⁻⁴ M. En cultivos de MSC inducidos a adipocitos, el tratamiento conjunto de BC con PG a 10⁻⁵ o 10⁻⁴ M, no condicionó cambios de la expresión de marcadores adipogénicos a los 18 días de inducción *vs.* tratamiento sólo con PG. En cultivos inducidos a osteoblastos, la presencia de BC no afectó a la expresión de genes adipogénicos, pero recuperó parcialmente la expresión de genes osteoblasticos y la capacidad de mineralización de estos cultivos.

Conclusiones: El tratamiento de la diabetes con PG, a diferencia del tratamiento con MF, puede favorecer la pérdida de masa ósea por inducción de adipogénesis en MSC de la médula ósea. La CB no tiene capacidad para disminuir el efecto adipogénico de la PG, pero puede mejorar la diferenciación osteogénica en las MSC inducidas a osteoblastos en presencia de PG, insinuando un potencial efecto beneficioso en el tratamiento de la DM tipo 2 tratadas con pioglitazona.