

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 2

1. Estudio coste-efectividad de la Unidad de Fractura Multi-Disciplinar (UFMuDi) en el Área Norte de Gran Canaria

Naranjo Hernández A¹, Barber P², Ojeda Bruno S³, Torre García M de la³, Rodríguez Moreno S⁴, Díaz González V⁵, Bilbao Cantarero A¹, Quevedo Abeledo JC¹, López Sánchez R¹, Rodríguez-Lozano C¹

1 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; 2 Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión ULPGC; 3 Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; 4 Unidad de Valoración Geriátrica, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; 5 Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Salud de Gran Canaria

Introducción: Las estrategias en salud como las que afectan a población anciana con fractura osteoporótica, deben ir acompañadas de un estudio de coste-efectividad.

Objetivo: Realizar un estudio coste-efectividad de la unidad de prevención secundaria de fracturas del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Material y métodos: Se analizaron los costes y la efectividad en pacientes >50 a. con fractura por fragilidad en base a los resultados de estudio retrospectivo (grupo control) y estudio prospectivo (unidad de fracturas) publicado (1). Se compararon dos grupos de 1.000 pacientes: Grupo 1: atendidos según el modelo estándar; Grupo 2: atendidos en la unidad de fracturas. El horizonte temporal del análisis fue de 5 años y la tasa de descuento del 3% anual. En el apartado de costes se consideraron los costes sanitarios directos: 1) sueldo de la enfermera un día por semana durante 3 años; 2) DXA basal al 12% de los controles y al 100% de los casos; 3) tratamientos anti-resortivos al 14% de los controles y al 49% de los casos, siguiendo hábito de prescripción de los casos (51% alendrónico, 31% risedrónico, 17% otros); 4) consulta única de Atención Primaria (13% controles y 29% casos) y de reumatología (0% controles y 33% casos); 5) fractura de fémur 25.419 € (2), otras fracturas 1.000-6.000 € (3). Como medida de efectividad se obtuvo el número de fracturas evi-

tadas y los AVACs (4). Para ello y con la cohorte señalada se estimó el número de fracturas principales y de cadera a 5 años según riesgo basal de los casos calculado por el FRAX, estimando una efectividad del tratamiento para reducción de fracturas del 25-50% y una adherencia promedio en el periodo analizado del 63%. Se obtuvo el Ratio Incremental Coste-Efectividad (ICER) entre el grupo control y de intervención y se analizó la robustez de este ratio mediante un análisis de sensibilidad de aquellos parámetros sobre los que más variabilidad existe en sus estimaciones.

Resultados: El incremento total de costes tras tener en cuenta el ahorro por fracturas evitadas del programa fue de 141.000 €. El 78% del incremento de costes está relacionado con el tratamiento farmacológico. Con el programa de intervención, en comparación con manejo estándar, se evitan 8 fracturas de fémur y 6 fracturas en otras localizaciones, constituyendo 9,9 AVAC ganados. El ICER es de 14.242 €. En el análisis de sensibilidad se calculó el ICER en situación de coste doble de todo el programa (enfermera, consultas médicas y DXA), uso de alendrónico genérico en todos los casos y uso de denosumab, siendo el resultado 22.717 €, 5.690 € y 37.710 € respectivamente. Teniendo en cuenta el PIB per cápita de España en 2013 (21.948 €) el ICER podría ser coste efectivo en todas las situaciones descritas.

Conclusiones: Nuestro programa de prevención secundaria de fracturas tipo Fracture Liaison Service adaptado al sistema sanitario español es coste efectivo con un ICER por AVAC ganado de 14.242 €. El análisis de sensibilidad muestra que los resultados son consistentes. El presente modelo es una estrategia de buenas prácticas en el Sistema Nacional de Salud y debiera formar parte, con personal propio, de la cartera de servicios del área sanitaria 1) Naranjo A et al, *Reumatología Clin* 2014. 2) De la Torre M, *Trauma Fund MAPFRE* 2012. 3) Gabriel SE et al, *Osteoporos Int* 2003; 4) Peasgood et al, *Osteoporos Int* 2009. Proyecto nacional del Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III: P111/01429.

2. Calcificación vascular y desmineralización ósea: efecto de PTH independiente de fósforo

Carrillo López N¹, Panizo García S¹, Román García P¹, Alonso Montes C¹, Solache Berrocal G¹, Colinas Rodríguez M¹, Fernández Vázquez A², Avello N³, Cannata Andía JB¹, Naves Díaz M¹

1 Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto Reina Sofía de Investigación, REDinREN del ISCIII, Universidad de Oviedo; 2 Servicio de Anatomía Patológica, Centro Médico de Asturias; 3 Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: Varios estudios epidemiológicos y experimentales han mostrado una relación inversa entre el proceso de calcificación vascular y la desmineralización ósea, sin embargo en ambos procesos no ha sido lo suficientemente esclarecido el papel que la PTH ejerce de forma independiente al fósforo (P).

Objetivo: Analizar el efecto de PTH sobre calcificación vascular y desmineralización ósea en un modelo experimental de insuficiencia renal crónica (IRC) con y sin sobrecarga de P.

Material: Se formaron 4 grupos de ratas Wistar con nefrectomía 7/8 (IRC). El grupo 1 recibió dieta con contenido normal de fósforo (IRC+PN). El grupo 2 recibió dieta con contenido alto en fósforo (IRC+PA). A los grupos 3 y 4 se les practicó además paratiroidectomía total (PTX) y se les colocó un *pellet* subcutáneo que libera PTH 1-34 (5µg/kg/día). El grupo 3 recibió dieta con con-

tenido normal en fósforo (IRC+PTX+PN) y el grupo 4 recibió dieta con contenido alto en fósforo (IRC+PTX+PA). También se incluyó un grupo SHAM para ambas intervenciones quirúrgicas. Transcurridas 14 semanas las ratas fueron sacrificadas.

Resultados: La nefrectomía produjo una disminución de la función renal más acusada en ratas con dieta PA. La PTH intacta fue de 833±497 pg/mL en el grupo SHAM, de 1.229±563 pg/mL en el grupo IRC+PN y de 12.082±6.566 pg/mL en el grupo IRC+PA. En el grupo IRC+PA, los niveles muy elevados de PTH (14 veces) se acompañaron de un aumento en Ca aórtico de 27 veces, expresión génica de BMP2 y Cbfa1 5 y 8 veces mayor respectivamente y un descenso en alfa actina. El grupo IRC+PTX+PA tuvo un aumento (6 veces) aunque no significativo de Ca aórtico, sin mostrar cambios en la expresión de genes osteogénicos y vasculares, a pesar de que P sérico y función renal fueron similares en ambos grupos.

El análisis óseo por µCT no mostró cambios importantes en los parámetros a nivel trabecular, sin embargo a nivel cortical solo el grupo IRC+PA (PTH intacta muy elevada) mostró un descenso significativo del volumen óseo cortical, del grosor de la cortical con un marcado aumento de la porosidad cortical.

Conclusiones: Este trabajo muestra que en IRC y con valores elevados de P la magnitud de la calcificación vascular y desmineralización ósea se asoció de forma muy relevante y significativa con los niveles de PTH y no con los de P.

3. Análisis del polimorfismo rs7528153 del gen Vav3 en pacientes con enfermedad ósea de Paget

Usategui Martín R^{1,3}, Calero Paniagua I^{2,3}, Carranco Medina T^{2,3}, Quesada Moreno A^{2,3}, Montilla Morales C^{2,3}, Pino Montes J del^{2,3}, González Sarmiento R^{2,3}

1 Unidad de Medicina Molecular, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca; 2 Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca; 3 Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca

Introducción: La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno focal del hueso que afecta de forma segmentaria al esqueleto. La alteración principal reside en los osteoclastos que aumentan en número, tamaño y actividad. Como resultado, se produce un hueso de estructura abigarrada y anárquica que altera las propiedades mecánicas. Una de las hipótesis etiopatogénicas que se manejan para intentar explicar el origen de la enfermedad es la existencia de condicionantes genéticos, en este sentido se ha demostrado que Vav3 es un factor esencial en la regulación de la función osteoclástica, habiéndose descrito que alteraciones en el gen VAV3 desembocan en alteraciones óseas.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar si variacio-

nes alélicas en el gen Vav3 podrían modificar el riesgo a padecer EOP. **Pacientes y métodos:** Para ello hemos estudiado el polimorfismo rs7528153 del gen Vav3 (T298S) en una cohorte de 270 pacientes con EOP y 253 controles; pareados en edad y sexo. De todos ellos fue extraída una muestra de DNA a partir de sangre periférica. La discriminación alélica se realizó mediante RT-PCR con sondas TaqMan. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS.

Resultados: Nuestros resultados muestran diferencias altamente significativas entre el grupo de pacientes y el de controles. Ser portador del genotipo TT del polimorfismo rs7528153 del gen Vav3 confiere un mayor riesgo de sufrir EOP (p-valor <0,001 OR=2,81 (1,59-4,96)). Es decir ser portador del alelo T del polimorfismo rs7528153 del gen vav3 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (p-valor <0,001 OR=1,60 (1,23-2,07)).

Conclusiones: Se ha descrito que la proteína Vav3 con una Serina en la posición 298 en vez de una Treonina supone un aumento de la capacidad resorptiva de los osteoclastos, que se traduce en un aumento de la resorción ósea, seguido de una formación de hueso de forma complementaria siendo nuestra hipótesis que sea una posible causa del desarrollo de EOP.

4. Efectos del tratamiento preventivo a largo plazo con ranelato de estroncio y ácido zoledrónico sobre la biomecánica del hueso de ratas ovariectomizadas

Martín-Fernández M¹, Gómez-Chinchón M¹, Guede D¹, Caeiro JR¹, Díaz-Curiel M¹, Piedra C de la¹

1 Bioquímica Investigación, Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz, Madrid; 2 Trabeculae, Empresa de Base Tecnológica, Parque Tecnológico de Galicia, Orense; 3 Servicio de Traumatología, CHUS, Santiago de Compostela (A Coruña); 4 Medicina Interna, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción: Se han desarrollado diversos tratamientos farmacológicos con el fin de prevenir o tratar la osteoporosis postmenopáusicas. Sin embargo, no hay ningún estudio en la literatura que compare los efectos de los tratamientos para la osteoporosis a largo plazo.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos producidos por el tratamiento preventivo a largo plazo con ácido zoledrónico (AZ) y ranelato de estroncio (RSr) en la microestructura ósea en ratas ovariectomizadas.

Material y métodos: Se utilizaron sesenta ratas Wistar hembra de 6 meses de edad. Se dividieron en cuatro grupos: SHAM (n=15), intervención simulada; OVX (n=15), ovariectomizadas; OVX+AZ (n=15), ovariectomizadas y tratadas con AZ (0,08 mg/kg iv al comienzo del estudio); OVX+RSr (n=15) ovariectomi-

zadas y tratadas con RSr (0,033 g/kg diariamente por sonda oral). Los tratamientos comenzaron un día después de la ovariectomía. Ocho meses más tarde las ratas fueron sacrificadas y los fémures derechos fueron extraídos para la determinación de las propiedades biomecánicas mediante una prueba de flexión a tres puntos. Todos los ensayos mecánicos se realizaron usando una célula de carga de 1 kN en una máquina de prueba de materiales (Microtest EM1/10/FR/m) con un desplazamiento constante de 10mm/min hasta la fractura del hueso. Se determinaron las propiedades extrínsecas o estructurales: fuerza máxima, rigidez extrínseca y trabajo de rotura; y las propiedades intrínsecas o materiales: tensión máxima, módulo de Young y dureza.

Resultados: El módulo de Young fue significativamente menor en los grupos OVX y RSr, sin diferencias significativas entre ellos. Los valores del grupo AZ fueron similares a los del grupo SHAM. La rigidez extrínseca fue significativamente mayor en las ratas tratadas con AZ en comparación con todos los demás grupos. No se observaron diferencias significativas entre grupos en los demás parámetros estudiados.

Conclusiones: El tratamiento preventivo a largo plazo con RSr no es capaz de evitar los efectos de la ovariectomía sobre la biomecánica del hueso. El tratamiento a largo plazo de las ratas ovariectomizadas con AZ evitó efectos de la ovariectomía, preservando el módulo de Young.

5. Papel de la vitamina D y su receptor (VDR) en tejido adiposo y su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono

Muñoz-Garach A¹, Clemente-Postigo M^{2,3}, Fernández-García D¹, Cardona-Díaz F^{2,3}, Macías-González M^{2,3}, Tinahones-Madueño FJ^{2,3}

1 Servicio Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; 2 Laboratorio de Investigación Biomédica del Hospital Virgen de la Victoria, Málaga (Fundación IMABIS); 3 CIBER Fisiopatología de la obesidad y la nutrición

Introducción: El déficit de vitamina D es una patología de creciente prevalencia. Su relación con la diabetes e insulinorresistencia no está completamente aclarada. La obesidad aparece como factor de confusión en esta asociación.

Objetivo: Evaluar los niveles plasmáticos de vitamina D y la expresión de su receptor VDR en tejido adiposo de sujetos clasificados según su índice de masa corporal (IMC) y su perfil glucémico.

Material y métodos: Se analizaron 119 sujetos que se clasificaron según su IMC en delgados, sobrepeso, obesos y obesos mórbidos, posteriormente, se los subdividió según su perfil glucémico en normoglucémicos (NG) y en prediabéticos o diabéticos (P/D). Se midieron variables antropométricas, perfil bioquímico general, los niveles plasmáticos de vitamina D (25(OH)D3) y la hormona paratiroidea (PTH) así como la expresión génica en tejido adiposo visceral del VDR; marcadores de tejido adiposo: leptina y adiponectina y variables del perfil glucémico: insulina,

péptido C y hemoglobina glicosilada.

Resultados: Los niveles plasmáticos de 25(OH)D3 están disminuidos en los sujetos con alguna alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono en comparación con los sujetos NG, este resultado es independiente del IMC de los sujetos analizados. Los niveles plasmáticos de vitamina D correlacionan de forma inversa con el HOMA-IR (r=-0,200; p=0,032), la glucosa (r=-0,256; p=0,005) y los niveles plasmáticos de PTH (r=-0,135; p=0,144). Los sujetos obesos mórbidos son los que expresan más receptor de vitamina D en tejido adiposo en comparación con el resto de sujetos con menor IMC. Al clasificar a los sujetos según su perfil glucémico, no se observan diferencias significativas en los niveles de VDR de sujetos P/D o NG.

Conclusiones: Los niveles de vitamina D fueron significativamente más altos en sujetos normoglucémicos que en P/D tanto en el subgrupo de sujetos delgados como en el de obesos mórbidos. La expresión del VDR en tejido adiposo visceral fue significativamente más alta en sujetos obesos mórbidos tanto en NG como P/D comparado con los otros grupos con menor IMC. Hubo una tendencia a la mayor expresión del VDR en P/D en comparación con NG en ambos grupos: sobrepeso y obesos. Queda por aclarar si el incremento del receptor de vitamina D en obesidad extrema es un mecanismo para compensar el descenso de vitamina D plasmática o la causa del secuestro de más vitamina D en el tejido adiposo y por tanto del descenso de sus niveles plasmáticos.

6. Bajos niveles de 25 hidrox-vitamina D como represores de la vía de señalización WNT en calcificación aórtica y aterosclerosis

Morales-Santana S^{1,2,3}, García-Fontana B^{1,2}, Reyes-García R^{1,2}, Ávila-Rubio V^{1,2}, Novo-Rodríguez C^{1,2}, García-Martín A^{1,2}, Rozas-Moreno P¹, Muñoz-Torres M^{1,2}
 1 Unidad de Metabolismo Óseo, UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio. Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS), Granada; 2 RETICEE, Instituto de Salud Carlos III; 3 Servicio de Investigación en Proteómica, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS). Granada; 4 Servicio de Endocrinología. Hospital General de Ciudad Real

Introducción: La vitamina D activa la osteoblastogénesis, por estimulación de la vía de señalización Wnt/b-catenina, y reprime la expresión de inhibidores de esta vía. Recientes estudios han sugerido que la vitamina D podría estar asociada con el control glucídico, la calcificación vascular y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA).

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo evaluar las relaciones entre 25-OHD, control glucémico, la hormona paratiroidea (PTH) e inhibidores de la vía WNT (esclerostina y DKK1) en pacientes con ECA.

Pacientes: En este estudio transversal se reclutaron 120 sujetos (45 pacientes con ECA y 74 controles sin ECA).

Métodos: Los criterios de inclusión para la ECA fueron la prevalencia de la enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca coronaria y/o enfermedad arterial periférica. Se evaluaron marcadores subrogados de ECA (grosor de la íntima-media-GIM, placas de ateroma y calcificaciones aórticas). Los niveles séricos de los inhibidores esclerostina y DKK1 se determinaron mediante inmunoensayo ELISA.

Resultados: Las concentraciones de 25-OHD sérica fueron significativamente menores en el grupo con ECA (16,4±8,1 ng/ml vs. 20,7±11,0 ng/ml, p=0,025), con placa carotídea (14,0±6,6 ng/ml vs. 20,6±10,9 ng/ml, p=0,001) y con calcificaciones vasculares (15,2±6,6 ng/ml vs. 20,1±11,7 ng/ml, p=0,012). Los niveles de 25-OHD séricos mostraron una correlación negativa con los niveles de glucemia en ayunas (r=-0,254, p=0,004), HbA1c (r=-0,186, p=0,037), PTH (r=-0,205, p=0,028), esclerostina (r=-0,191, p=0,032) y GIM (r=-0,178, p=0,037). El modelo de regresión multivariante muestra a la esclerostina como la única variable asociada independientemente con los niveles de 25-OHD (β =-0,201; IC=-0,220-0,002, p=0,047).

Conclusiones: La 25-OHD circulante podría modular la vía de señalización WNT mediante la regulación de la expresión de esclerostina en los pacientes con ECA. La suplementación con vitamina D podría mejorar el estado de salud de la población con ECA.

7. Lipocalina 2: una adipocina catabólica en la diferenciación osteoblástica

Villalvilla A, Largo R, Herrero-Beaumont G, Gómez R
 Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz-UAM. Madrid

Introducción: La lipocalina 2 (LCN2) es una adipocina recientemente estudiada en diferentes tejidos articulares. Referente al hueso, esta adipocina es el gen más sobre-expresado en ausencia de carga mecánica, y su sobre-expresión se relaciona con alteraciones en la arquitectura ósea. Estos datos sugieren una alta relevancia de esta molécula para el metabolismo óseo, así como su posible implicación en patologías osteoarticulares.

Objetivo: Estudiar la relación de la LCN2 con la diferenciación osteoblástica así como con factores reguladores de esta diferenciación.

Material y métodos: Las células MC3T3-E1 fueron cultivadas en medio α -MEM suplementado con 10% de FBS inactivado. Para su diferenciación, el medio fue suplementado con 50 μ g/ml de ácido L-ascórbico y 10 mM β -glicerol fosfato. Los osteoblastos primarios humanos se obtuvieron de muestras de pacientes artrósicos obtenidas durante cirugías de artroplasia total de rodilla y se cultivaron en medio DMEM suplementado con el 20% de FBS inactivado. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el estudio. El protocolo fue aprobado por

el Comité Ético de Investigación Clínica del IIS Fundación Jiménez Díaz. Las células fueron tratadas con 10 μ M de dexametasona (Dx) o 10ng/ml de TGF β , y se evaluó la expresión génica de la LCN2 o de los marcadores de diferenciación osteoblástica fosfatasa alcalina (ALP) y Runx2 por PCR a tiempo real.

Los datos fueron analizados utilizando el test t de Student o la prueba de Mann-Whitney con el programa estadístico GraphPad Prism.

Resultados: La expresión de la LCN2 disminuye durante el proceso de diferenciación de las células MC3T3, asociada con un aumento de la expresión de los marcadores ALP y Runx2 y de la mineralización. El tratamiento con LCN2 y su sobreexpresión no modificaron la expresión de marcadores de diferenciación en las células MC3T3-E1. Sin embargo, un factor desdiferenciador como la Dx en alta dosis indujo un aumento de la expresión de LCN2 en las células MC3T3 y en los osteoblastos primarios, mientras que un factor anabólico como el TGF β , que promueve la diferenciación osteoblástica en las etapas tempranas del proceso y está incrementado en situaciones de sobrecarga mecánica induciendo esclerosis subcondral, fue capaz de reducir de la expresión de la LCN2.

Conclusiones: La LCN2 es un factor deletéreo relacionado con la diferenciación osteoblástica y modulado por factores anabólicos y catabólicos para el metabolismo óseo.