

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 1

1. Influencia de la nutrición y composición corporal en la masa ósea de los adultos con síndrome de Down

García Hoyos M¹, García Unzueta MT², Ruiz Llamosas S¹, Sierra Setién I¹, Luis D de¹, Riancho JA¹, Valero Díaz de Lamadrid C¹

¹ Servicio de Medicina Interna y ² Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. RETICEF IDIVAL. Santander; ³ Servicio Endocrinología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción: Las personas con síndrome de Down (SD) tienen una alta prevalencia de obesidad, debido en parte a un metabolismo basal lento y a malos hábitos alimentarios. La influencia de la composición corporal en la masa ósea de estas personas no ha sido bien estudiada.

Objetivo: Analizar el estado nutricional y la composición corporal de las personas con SD y determinar cuál es su influencia en la masa ósea.

Material: Se incluyeron 76 personas con SD y 77 controles de la población general ajustados por edad y sexo. Se recogieron variables antropométricas y se realizó una encuesta nutricional de tres días (*softwaredietsource*). Se midió la DMO en columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF), y la composición corporal (masa muscular y grasa en gramos y porcentaje) mediante DXA con un densitómetro Hologic QDR 4500. Se calculó la DMO volumétrica (DMOv) mediante las fórmulas publicadas. El análisis de regresión

multivariante determinó que variables se asociaban a la DMOv.

Resultados: La media de edad fue de 33 años (18-64 años; 53% varones). Las personas con SD, respecto a los controles, consumían más vitamina C (148 mg vs. 103 mg; p<0,001), vitamina B1 (1,6 mg vs. 1,4 mg; p=0,021), vitamina B6 (1,8 mg vs. 1,6 mg; p=0,032), vitamina B12 (7,7 µg vs. 4,7 µg; p=0,004) y vitamina A (1827 µg vs. 1356 µg; p=0,001), así como ácido fólico (213 µg vs. 167 µg; p=0,001) y potasio (2812 mg vs. 2468 mg; p=0,031). El peso y altura de las personas con SD fue inferior, pero el IMC fue mayor (26,5 kg/m² vs. 24,1 kg/m²; p<0,001). Tenían menos masa muscular subtotal, tanto en gramos (36462 g vs. 44465 g; p<0,001) como en porcentaje (66% vs. 70%; p<0,01), pero mayor componente graso (31% vs. 27%; p=0,009). No hubo diferencias en la DMOv entre ambos grupos, ni en CL (0,244 g/cm³ SD y 0,255 g/cm³ controles; p=0,06) ni en CF (0,325 g/cm³ SD y 0,309 g/cm³ controles; p=0,10). Las variables que se relacionaron con la DMOv de CF, en ambos grupos, fueron la edad (coef.β=-0,352; p=0,001) y el porcentaje de grasa subtotal (coef.β=0,306; p=0,01).

Conclusiones: En líneas generales las personas con SD tienen una nutrición saludable. Aunque su composición corporal es diferente, con menor masa muscular y mayor porcentaje de grasa, tienen una masa ósea ajustada por el tamaño del hueso similar a la de la población general. El porcentaje de grasa parece relacionarse positivamente con la densidad mineral ósea en el cuello de fémur en ambos grupos.

2. Tratamiento con insulina y riesgo de fracturas óseas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: estudio de cohortes poblacionales pareadas por propensity score

Losada E¹, Hawley S¹, Soldevila B¹, Martínez Laguna D¹, Nogués X¹, Díez Pérez A¹, Mauricio D¹, Prieto Alhambra D^{2b}

¹ Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Can Misses, Ibiza. Universidad Autónoma de Barcelona; ² NDORMS, University of Oxford (Reino Unido); ³ Servicio de Endocrinología y Nutrición, Departamento de Medicina, Hospital Germans Trias Pujol, Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona; ⁴ Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Grupo de Investigación GREMPAL, IDIAP Jordi Gol, Universitat Autònoma de Barcelona; ⁵ Servicio Medicina Interna, Hospital del Mar. Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica. Universidad Autónoma de Barcelona; ⁶ Coordinador Científico SIDIAP Database

Introducción: La asociación entre el tratamiento con insulina y fracturas óseas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no está totalmente aclarada. El aumento del riesgo de fracturas en pacientes con insulina puede ser explicado por un mayor tiempo de DM2 y con peor control metabólico y más complicaciones de la misma.

Objetivo: Estimar el riesgo de fractura ósea en pacientes DM2 en tratamiento con insulina respecto a controles pareados sin tratamiento con insulina.

Material: Estudio observacional de cohortes retrospectivas pareadas por *propensity score* con datos extraídos de SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària). Se incluyeron todos los pacientes de 40 años o más diag-

nosticados de DM2 en el período 2006-2013. Se calculó el *propensity score* para diabéticos en tratamiento con insulina mediante regresión logística multivariante (incluyendo predictores que influyen en ambas variables) y luego se parearon en proporción 1:5 entre pacientes en tratamiento con insulina y sin insulina. Se utilizaron modelos de supervivencia de Fine & Gray para estimar el riesgo relativo *subhazard ratio* (SHR) de fractura osteoporótica en usuarios de insulina incorporando muerte como evento competente.

Resultados: Se incluyeron 3.345 pacientes con DM2 en tratamiento con insulina y se compararon con 16.725 sin insulina. Tras ajuste por *propensity score* quedaron pareados con valores muy similares en edad, género, índice de masa corporal, factores socioeconómicos y de estilo de vida, historia de fracturas y caídas previas, comorbilidades, complicaciones y tiempo de evolución de la DM2, niveles de HbA1c y medicaciones para el tratamiento de la DM2 y la osteoporosis. 77 pacientes usuarios de insulina presentaron fracturas óseas (12,7/1.000 personas-año) comparados con 767 en no usuarios de insulina (8,7/1.000 personas-año). Los modelos de supervivencia confirmaron una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con insulina y el riesgo de fractura ósea [SHR ajustada 1,56 (1,23-1,98)]. No se observaron diferencias significativas al comparar diferentes grupos de usuarios de insulina (insulina humana vs. análogos, insulinas de larga duración vs. insulinas de larga duración + insulinas de corta duración).

Conclusiones: Los pacientes DM2 usuarios de insulina presentan un 56% más de riesgo de presentar fractura ósea, independientemente de los factores relacionados con la DM2, respecto a los no usuarios de insulina.

3. Perfil de expresión génica en células osteoblásticas tratadas con ácido litocólico o bilirrubina. Implicaciones en la patogenia de la osteoporosis en las enfermedades hepáticas

Ruiz-Gaspà S, Parés A, Dubreuil M, Combalia A, Peris P, Monegal A, Guañabens N. Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Reumatología, y Unidad de Hepatología. Hospital Clínic, Universidad de Barcelona IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona

Introducción: La característica principal de la osteoporosis asociada a la colestasis y a los estadios finales de la enfermedad hepática es la baja formación ósea. Estudios previos muestran los efectos perjudiciales de las sustancias retenidas en la colestasis como el ácido litocólico (LCA) y la bilirrubina (BIL) sobre los osteoblastos humanos, incluyendo la expresión diferencial de algunos genes implicados en la osteoclastogénesis y apoptosis de los osteoblastos. Estos efectos se neutralizan total o parcialmente por el ácido ursodesoxicólico (UDCA).

Objetivo: Evaluar la expresión diferencial de genes en osteoblastos humanos tras su exposición a sustancias retenidas en la colestasis y a UDCA.

Material: Los experimentos se han realizado en Saos-2 (osteosarcoma humano), tratadas con LCA (10 microM), BIL (50 microM) o UDCA (10 y 100 microM) durante 2 y 24 horas. La expresión de genes de diferentes rutas de señalización relacionadas con el metabolismo óseo fue analizada mediante tecnología TaqMan usando

micro *fluidic cards*. Los 88 genes analizados cubrían una amplia gama de actividades funcionales: apoptosis, diferenciación de osteoblastos y osteoclastos, y mineralización, así como la expresión de genes implicados en el metabolismo del colágeno, factores de crecimiento y vascularización.

Resultados: El LCA aumenta la expresión de diversos genes apoptóticos (BAX, BCL10, BCL2L13, BCL2L14), pero también de MGP (*matrix Gla protein*), BGLAP (osteocalcina), SPP1 (osteopontina) y CYP24A1, y disminuye la expresión de las BMPs (BMP3 y BMP4) y DKK1. La BIL aumenta la expresión de genes apoptóticos y CSF2, y además disminuye la expresión de genes antiapoptóticos BCL2 y BCL2L1. Asimismo, la BIL aumenta la expresión de BMP3 y BMP4, DPP1 y SMAD6. El UDCA tiene efectos específicos sobre la expresión génica siendo más pronunciados a 100 microM, aumentando la expresión de BMP2, BMP4, BMP7, CALCR, SPOCK3 (osteonectina), SPP1 y DMP1, y disminuyendo la expresión de genes apoptóticos y RANKL. Además, UDCA disminuye la expresión de los genes relacionados con el colágeno pero sin producir cambios en la expresión de las metaloproteinasas, MAP kinasas, factores de crecimiento, vascularización y oncogenes.

Conclusiones: Se han identificado nuevos genes diana en la regulación del metabolismo óseo por las sustancias retenidas en la colestasis. Ello proporciona nuevas perspectivas en la patogenia de la osteoporosis de la colestasis crónica y de los estadios finales de la enfermedad hepática.

4. Porcentaje de mujeres que alcanzan una puntuación T de DMO no osteoporótica en la columna lumbar (CL) y en la cadera total (CT) durante el tratamiento de hasta 8 años con denosumab (DMab)

Malouf J, Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, Adami S, Brown JP, Cosman F, Czerwinski E, Gregório LH de S, Reginster JY, Daizadeh NS, Wang A, Wagman RB, Lewiecki EM¹⁰

1 *Universitat Autònoma de Barcelona*; 2 *Geneva University Hospital, Ginebra (Suiza)*; 3 *Amgen Inc., Thousand Oaks (Estados Unidos)*; 4 *Universidad de Verona (Italia)*; 5 *Laval University and CHU de Québec Research Centre, Québec (Canadá)*; 6 *Helen Hayes Hospital, West Haverstraw (Estados Unidos)*; 7 *Krakow Medical Center, Cracovia (Polonia)*; 8 *CCBR Clinical Research, Río de Janeiro (Brasil)*; 9 *University of Liège, Liège (Bélgica)*; 10 *New Mexico Clinical Research & Osteoporosis Center, Albuquerque (Estados Unidos)*

Introducción: Actualmente, las guías de tratamiento de la osteoporosis no definen objetivos de tratamiento. Aunque la no pérdida de DMO y la no aparición de fracturas son generalmente considerados éxitos del tratamiento, la ausencia de un evento negativo no constituye un objetivo real para la terapia. Unos posibles objetivos podrían incluir el alcanzar una puntuación T de DMO por encima de -2,5, representando un nivel aceptable de riesgo de fractura.

Objetivo: Se presenta el porcentaje de mujeres que alcanzó un rango de posibles objetivos de puntuación T de DMO, tanto en la CL como en la CT, durante hasta 8 años de tratamiento con DMab.

Material y método: A partir de 2,343 mujeres que recibieron hasta 8 años de tratamiento continuo con DMab (60 mg SC Q6M), 3 años durante el FREEDOM y hasta 5 años durante la Extensión, se determinó el porcentaje con puntuaciones T >-2,5, >-2,0 y >-1,5, tanto en la CL como en la CT, y puntuaciones T >-2,5 en cualquier localización, al inicio del estudio y tras 8 años con DMab.

Resultados: Las puntuaciones T medias (DE) en CL y CT fueron -2,83 (0,67) y -1,85 (0,79), respectivamente, al inicio del estudio FREEDOM. El porcentaje de mujeres con puntuaciones T >-2,5,

>-2,0 y >-1,5 tanto en la CL como en la CT aumentó progresivamente a lo largo de 8 años de tratamiento con DMab (Figura 1). En cada una de las localizaciones, el porcentaje de mujeres con un T-score >-2,5 aumentó desde la visita basal hasta aproximadamente 8 años de tratamiento con DMab desde un 19 hasta un 86% (CL) y desde un 75 a un 94% (CT).

Figura 1. Porcentaje de mujeres que alcanzan una determinada puntuación T en columna lumbar y cadera total



Conclusiones: DMab permite que un porcentaje importante de mujeres con osteoporosis postmenopáusica alcance puntuaciones T no osteoporóticas. Además, las puntuaciones T de DMO alcanzadas en la cadera durante el tratamiento con DMab son un predictor robusto del riesgo subsecuente de fractura no vertebral, y sugieren que el logro de puntuaciones T de -2,0 o superior es deseable para maximizar la eficacia del tratamiento. Estos datos aportan información relevante para las discusiones sobre los objetivos del tratamiento para la osteoporosis.

5. Alteraciones en la respuesta de las células progenitoras mesenquimales aisladas de la grasa de Hoffa de pacientes con artrosis

Bravo B¹, Arguello JM², Vaquero J³, Guisasaola MC³, Rodríguez de Gortázar A¹, Forriol F¹

1 *IMMA-Universidad CEU San Pablo, Madrid*; 2 *Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid*; 3 *Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

Introducción: La artrosis (OA) es una enfermedad degenerativa del cartilago en la que están implicadas todas las estructuras articulares y también el líquido sinovial. La grasa infrapatelar o de Hoffa es una almohadilla adiposa rica en macrófagos y granulocitos, además de constituir una fuente de células progenitoras mesenquimales adiposas (ASC). Sin embargo, el posible papel de la grasa de Hoffa en la evolución de la OA no ha sido estudiado.

Objetivo: Evaluar la diferenciación condrogénica de las ASC de Hoffa y su respuesta al microambiente artrósico.

Material y métodos: Aislamos y cultivamos ASC procedentes de 12 muestras de grasa de Hoffa: 6 con OA grave de rodilla (grupo artrósico) y 6 procedente de pacientes con rotura del ligamento cruzado anterior (LCA) (grupo control). Además, extrajimos 5 ml

de líquido sinovial. Las ASC fueron tratadas con medio de diferenciación condrogénica durante 28 días. Se evaluó la expresión génica de OPG, PTH1r, FGF2, TGFβ, MMP-3 y MMP-13 con diferentes tiempos, 0, 15 y 28 días. Tras la diferenciación, las células fueron expuestas a líquido sinovial procedente de un paciente con una artrosis grave (al 20%), durante 24 h, analizando la expresión de los mismos factores.

Resultados: La expresión de PTH1R y MMP13 durante la diferenciación condrogénica fue similar entre los dos grupos, artrósico y control, mientras que la expresión de OPG, FGF 2, TGFβ y MMP3 fue significativamente menor en el grupo OA. La exposición de las células diferenciadas al líquido sinovial OA indujo un incremento en la expresión de OPG (15 veces), PTH1R (8 veces), y MMP13 (20 veces) y una disminución en la expresión de FGF2 (10 veces) en las células del grupo LCA. Sin embargo, la expresión de ninguno de estos factores se vio alterada por el líquido sinovial en las células ASC procedentes del grupo artrósico.

Conclusiones: Las células ASC de Hoffa también están afectadas por la patología articular y sugieren que la capacidad de respuesta a factores presentes en el líquido sinovial artrósico está comprometida.

6. Comparación del efecto del denosumab con el zoledronato, en el metabolismo mineral óseo. Estudio preliminar con 3 años de seguimiento

Pons Redondo V¹, Gómez de Tejada Romero MJ², Vega Rodríguez N^{3,4}, Hernández Hernández D^{3,4}, Quesada Gómez JM⁵, Limiñana Cañal JM⁵, Sosa Henríquez M^{3,4}
 1 Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS); 2 Universidad de Sevilla, Departamento de Medicina; 3 Grupo de investigación sobre TBS. SEIOMM; 4 Hospital Universitario Insular, Servicio de Medicina Interna, Unidad Metabólica Ósea; 5 Servicio de Endocrinología, Hospital Reina Sofía. Córdoba

Introducción: Zoledronato y denosumab constituyen los dos fármacos antirresortivos más potentes en el tratamiento de la osteoporosis. Aunque tienen muchos puntos en común (potencia, administración parenteral, efecto de larga duración) sus mecanismos de acción son diferentes. No disponíamos hasta ahora de estudios “cara a cara” que comparasen el efecto sobre el metabolismo mineral óseo de estos fármacos.

Objetivo: Estudiar los cambios producidos en el metabolismo mineral óseo en 2 grupos de pacientes afectas de osteoporosis postmenopáusicas severas, a las que se les indicó zoledronato o denosumab aleatoriamente, con un seguimiento de 3 años. Hemos analizado los cambios en la cantidad de hueso (densidad mineral ósea -DMO-), en su calidad (*trabecular bone score* -TBS- y ultrasonidos de calcáneo -QUS-) y finalmente los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO), tanto de formación como de resorción.

Material y métodos: Estudio observacional, abierto, “cara a cara”, longitudinal y prospectivo, realizado en pacientes afectas de osteoporosis postmenopáusicas severas, aleatoriamente asignadas a 2 grupos de tratamiento: el grupo I con 5 mg i.v. anuales de zoledrónico, y el grupo II con 60 mg s.c. semestrales de denosumab. Se les efectuó mediciones de la DMO, del TBS y los QUS, y determinaciones de los MRO (beta-crosslaps y FATR -de resorción- y P1NP y osteocalcina -de formación-). En todos los casos se efectuaron las determinaciones basales y al final de los 3 años. El estudio estadístico se efectuó aplicando la prueba de Student-Newman-Keulz utilizada para la comparación de medias observadas en más de 2 muestras relacionadas (medidas repetidas). Utilizamos el programa SPSS v.21.

Resultados: Se muestran en las tablas 1, 2, 3 y 4. Los pacientes estaban correctamente aleatorizados y todas sus características basales fueron similares.

Conclusiones: Este es el primer estudio “cara a cara” que compara denosumab con zoledrónico a 3 años valorando la calidad ósea por TBS. No hemos encontrado ninguna referencia similar en la bibliografía consultada. Al final de los 3 años del estudio, denosumab, con respecto a zoledrónico, produce un mayor incremento en la cantidad de hueso, estimada por la DMO, y en la calidad del mismo, valorada por el TBS en la columna lumbar y en los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo, diferencias que son todas estadísticamente significativas.

Tabla 1. Características basales de las pacientes incluidas en el estudio

Variable	Grupo I zoledrónico	Grupo I denosumab	Valor de p
Número	51	45	
Edad (años)	64,8±16,5	65,2±11,2	0,909
Peso (Kg)	62,6±13,9	64,4±10	0,497
Talla (cm)	155,6±8,4	155,7±7,8	0,980
ICM (Kg/m ²)	25,6±5,5	26,6±4,7	0,311
Superficie corporal (m ²)	1,62±0,18	1,66±0,14	0,342
Envergadura (cm ²)	160,4±9,8	158,7±7,5	0,354

Tabla 2. Cambios porcentuales en la DMO en la columna lumbar (L2-L4) tras 3 años de tratamiento en ambos grupos de pacientes

	Grupo I: zoledrónico	Grupo I: denosumab
12 meses	6,5	5,2
24 meses	7,1	7,5
36 meses	7,5	8,3*

Tabla 3. Cambios porcentuales en el TBS tras 3 años de tratamiento en ambos grupos de pacientes

	Grupo I: zoledrónico	Grupo I: denosumab
12 meses	3,6	4,8
24 meses	4,1	5,2
36 meses	4,3	5,5*

Tabla 4. Cambios porcentuales en el QUI tras 3 años de tratamiento en ambos grupos de pacientes

	Grupo I: zoledrónico	Grupo I: denosumab
12 meses	3,6	4,8
24 meses	4,1	5,2
36 meses	4,3	5,5*

* Diferencias estadísticamente significativas

7. Unidad de Fractura Multi-Disciplinar (UFMuDi) en el Área Norte de Gran Canaria; seguimiento a 36 meses

Naranjo Hernández A¹, Ojeda Bruno S¹, Rodríguez Moreno S¹, Díaz González V², Bilbao Cantarero A¹, López Sánchez R¹, Rodríguez-Lozano C¹

1 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; 2 Unidad de Valoración Geriátrica, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín; 3 Medicina Familiar y Comunitaria, Área de Salud de Gran Canaria

Introducción: En el Congreso SEIOMM 2014 comunicamos nuestra experiencia Fracture Liaison Service (FLS) con datos de adherencia a 12 meses.

Objetivo: Analizar la adherencia al tratamiento de la Unidad de Fracturas a 36 meses.

Material: Estudio observacional prospectivo. Criterios de inclusión: pacientes >50 años con fractura por fragilidad. Criterios de exclusión: fractura patológica, pacientes incapacitados o con demencia o enfermedad grave a criterio médico. El programa consta de: 1) formación de médicos de atención primaria (AP), 2) reclutamiento a partir de los registros de urgencias; 3) visita basal: cuestionario realizado por una enfermera dedicada al programa incluyendo variables del FRAX; 4) DXA; 5) educación del paciente sobre hábitos saludables, dieta y prevención de caídas por parte de la enfermera; 6) remisión de resultados al médico

de AP con recomendaciones específicas de manejo, excepto pacientes con múltiples fracturas o que precisan terapia parenteral, que son derivados a reumatología; y 7) seguimiento mediante encuesta telefónica más comprobación de prescripción en los registros electrónicos, cada 6 meses.

Resultados: El programa comenzó en marzo de 2012 y ha atendido hasta el momento a 920 pacientes (78% mujeres) con un promedio de edad de 72 años. La localización de las fracturas fue la siguiente: antebrazo (n=284; 31%), fémur (n=218; 23%), húmero (n=208; 22%), vértebra (n=57; 6%) y otras localizaciones (n=115; 12%). Recibían tratamiento previo con bisfosfonato 143 pacientes (15%), 111 de ellos en la visita basal (12%). Tras la visita en la Unidad se remitieron 586 pacientes al médico de AP (63%) y 334 pacientes a reumatología. En total se recomendó tratamiento antirresortivo a 621 pacientes (68%). En el control a los 3 meses, habían iniciado tratamiento antirresortivo el 82,2% de los pacientes a los que se había prescrito. En el control a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses la adherencia al antirresortivo fue del 77%, 74%, 71%, 70%, 67% y 63% respectivamente.

Conclusiones: Nuestra Unidad de Fracturas tipo FLS es efectiva en términos de inicio y persistencia del tratamiento antifractura a medio-largo plazo.

Proyecto nacional del Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III: P111/01429.