

Volumen 4 · Número 3 · Julio-Octubre 2012

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



24-26 de Octubre

Con la participación de



ISSN 1889-836X



Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

**Sociedad Española de Investigación Ósea
y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)**

Presidente
Javier del Pino Montes

Vicepresidente
Josep Blanch i Rubió

Secretaria
M^a Jesús Moro Álvarez

Tesorera
Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Paseo de la Castellana, 135 (7^a planta)
28046 Madrid

Tel: +34-917 906 834

Fax: +34-917 906 869

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



Avda. Reina Victoria, 47 (6^o D)
28003 Madrid

Tel. +34-915 538 297

e-mail: correo@ibanezplaza.com

<http://www.ibanezplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

Andrew Stephens

Impresión

Imprenta Narcea

Soporte Válido

32/09-R-CM

Depósito Legal

AS-4777-09

ISSN 1889-836X

© Copyright SEIOMM

Reservados todos los derechos. El contenido de la revista no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

SUMARIO

Vol. 4 - Nº 3 - 2012

Número monográfico XVII Congreso SEIOMM Cuenca 24-26 octubre 2012

2 COMITÉS

3 PRESENTACIÓN

4 COMUNICACIONES ORALES SESION 1

6 SESION 2

8 SESION 3

10 COMUNICACIONES PÓSTER SESION 1

23 SESION 2

38 ÍNDICE DE AUTORES

Envío de originales:
revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezplaza.com

Versión on-line:
<http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

XVII CONGRESO SEIOMM 2012

Junta Directiva de la SEIOMM

Presidente

Javier del Pino Montes

Vicepresidente

Josep Blanch i Rubió

Secretaria

M^a Jesús Moro Álvarez

Tesorera

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Comité Organizador

Antonio Torrijos Eslava

Presidente Comité Local

Azucena Hernández Sanz

Toledo

Alejandro Villarín Castro

Toledo

José Antonio Blázquez Cabrera

Albacete

José Filgueira Rubio

Hospital Gregorio Marañón

José Rey Rey

Toledo

Comité Científico

Javier del Pino Montes

Josep Blanch i Rubió

M^a Jesús Moro Álvarez

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Antonio Torrijos Eslava

Manuel Díaz Curiel

Comité Evaluador

Pilar Aguado Acín

Verónica Alonso Rodríguez

María José Américo García

Miguel Ángel Belmonte Serrano

Chesús Beltrán Audera

José Ramón Caeiro Rey

María Jesús Cancelo Hidalgo

Natalia Carrillo López

Santos Castañeda Sanz

Sonia Dapia Robleda

Jesús Delgado Calle

Manuel Díaz Curiel

Gloria Encabo Duró

Miguel Ángel Escalante Bordeas

Jaime Fernández Campillo

Luis Fernández de Castro Díaz

José Santiago Filgueira Rubio

María Victoria Garcés Puentes

Juan José García Borrás

Natalia García Giralt

Antonia García Martín

Javier García Vadillo

María José Gimeno Tortajada

Carlos Gómez Alonso

Milagros González Bejar

Jenaro Graña Gil

Nuria Guañabens Gay

Federico Hawkins Carranza

Iñigo Hernández Rodríguez

Eduardo Kanterewicz Binstock

Marta Larrosa Padro

Pablo Lluch Mesquida

José Andrés López Herce

Daniel Martínez Laguna

Ana Isabel Monegal Brancos

Carlos Montilla Morales

Laura Navarro Casado

Manuel Naves Díaz

José Luis Neyro Bilbao

Xavier Nogués Solán

María del Pilar Orózco López

María Piedra León

Sergio Portal Núñez

Rebeca Reyes García

Arancha Rodríguez de Gortazar

Pablo Román García

Inmaculada Ros Vilamajó

Silvia Ruiz Gaspar

Antonio Torrijos Eslava

Francisco Vargas Negrín

Comité de Honor

S.M. LA REINA D.^a SOFÍA

Excma. Sra. D.^a Ana Mato

Adrover

Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Excma. Sr. D.^a M^a Dolores

Cospedal García

Presidente de Castilla-La Mancha

Excma. Sr. D. Benjamín Prieto

Valencia

Presidente de la Diputación

Provincial de Cuenca

Excma. Sr. D. Juan Ávila Francés

Alcalde de Cuenca

Ilmo. Sr. D. José Ignacio Echániz

Salgado

Consejero de Sanidad y Asuntos

Sociales de Castilla-La Mancha

Dr. D. Francisco Parra Rodríguez

Presidente del Consejo

Autonómico de Colegios Médicos

de Castilla-La Mancha

Dr. D. Carlos Molina Ortega

Presidente del Colegio Oficial de

Médicos de Cuenca

Dr. D. Rodolfo Antuña Pelegrí

Director Gerente Hospital

Virgen de la Luz

BIENVENIDA

Antonio Torrijos Eslava

Presidente Comité Organizador

Bienvenidos a Cuenca, declarada Patrimonio Mundial por la UNESCO en 1996, situada en las hoces formadas por los ríos Júcar y Huécar, su afluente, ríos que le dan su seña de identidad a la ciudad.

Cuenca es una ciudad por la que no debes simplemente pasar, sino que debes recrearte en cada una de sus visitas, paisajes y callejones.

Breve historia: ciudad de origen medieval, algunos dicen que sobre estas tierras se asentaron diversos pueblos pre-romanos como los Concanos y Lobetanos. En la ciudad quedan pocas huellas del paso de los romanos, no así en su provincia (Segóbriga, Ercávica, Valéria). Coincidiendo con la ocupación musulmana se levantó un castillo que llamaron Conca (siglo IX), que controlaba el acceso a la sierra. En la época omeya se desarrolló una gran actividad agrícola, de industria textil (alfombras) y arte eborario, que hicieron de ella uno de los centros de importancia del califato.

En los años posteriores Cuenca es objeto de frecuentes disputas. En 1177 tras nueve meses de sitio Alfonso VIII de Castilla toma la ciudad, constituyendo un concejo y una sede episcopal y dotada de un Fuero, considerado éste por los juristas como uno de los más perfectos y en ser el prototipo de otros fueros (Castilla, León, Aragón y Portugal), de los privilegios que acogía el fuero, hizo celebre el dicho "di que eres de Cuenca y entrarás de balde". Con ello se produjo un cambio en la ciudad alcanzando gran desarrollo.

En la Baja Edad Media, Cuenca es ya una verdadera ciudad industrial gracias a la industria textil y a la ganadería. Sin embargo, esta ciudad no se libró de las luchas nobiliarias protagonizadas por los López Vázquez de Acuña y los Diego Hurtado de Mendoza. En el siglo XVII fue uno de los principales centros productores de Castilla y visitada por los reyes de la Casa de Austria. En ese siglo tiene lugar la crisis de la lana y con ella la pañería conquense que se prolongo hasta Carlos IV que eliminó los talleres artesanos para evitar la competencia con la Real Fábrica de Tapices. En los siglos XIX y XX se ve implicada en las diferentes guerras.

Entre algunos de los personajes famosos, podemos citar: Alonso de Ojeda, los hermanos Alfonso y Juan Valdés, los Hurtado de Mendoza, Francisco de Mendoza y Bobadilla, pintores (García Salmerón, Martínez del Mazo) y poetas como Federico Muelas, entre otros.

Qué podemos visitar: en Cuenca capital puedes disfrutar de las vistas panorámicas de las hoces, diversos monumentos: catedral (s. XII y XVI) monumento nacional de estilo gótico anglo-normando, único en España, Palacio Episcopal (s. XVI), convento de San Pablo (1523) actual Parador, Hospital de Santiago (s. XVI y reformado s. XVIII), Nuestra señora de la Luz (s. XVI-XVIII), Convento de la Merced (s. XVI y XVIII) entre otros, Ayuntamiento, Torre de Mangana,

Castillo, Casas Colgadas etc. Sin olvidar sus museos (arte abstracto, arqueológico, diocesano etc).

Existen también múltiples lugares para visitar cerca de la ciudad como la Ciudad Encantada, el nacimiento del río Cuervo, Uclés, el castillo de Belmonte, iglesia de Cardenete, Moya, Cañete, y las ruinas romanas ya referidas, entre otros.

Cuenca, no sería única, como dice el eslogan, si no fuera también por las Hoces que forman los ríos Júcar y Huécar, con sus cortados donde se funden la naturaleza con las construcciones de la mano del hombre. Así refleja Gerardo Diego en su Romance del Júcar dicha unión, con estos versos:

*Cuenca, toda de plata,
quiere en ti verse desnuda,
y se estira, de puntillas,
sobre sus treinta columnas.*

Otros poetas y escritores han ensalzado a Cuenca, pero su poeta por excelencia es Federico Muelas con su soneto a Cuenca:

*Alzada en bella sinrazón altiva
-pedestal de crepúsculos soñados-,
¿subes orgullos, bajas derrocados
sueños de un dios en celestial deriva?*

*¡Oh, tantálico esfuerzo en piedra viva!
¡Oh, aventura de cielos depeñados!
Cuenca, en volandas de celestes prados,
de peldaño en peldaño fugitiva.*

*Gallarda entraña de cristal que azores
en piedra guardan, mientras plisa el viento
de tu chopo el audaz escalofrío.*

*¡Cuenca, cristalizada en mis amores!
Hilván dorado al aire de lamento.
Cuenca cierta y soñada, en cielo y río*

Pero Cuenca, también, les ofrece una buena gastronomía adaptada al clima, donde se pasa del calor al frío casi sin hacer escala. Entre sus yantares tenemos derivados de la caza (morteruelo, gazpachos galianos) y el cordero (chuletas, zarajos, caldereta) y otros (migas, ajo arriero), sin olvidar sus quesos y entre sus dulces destaca el Alajú, de origen árabe, elaborado con miel, almendras y miga de pan. La comida se puede acompañar de unos buenos vinos (blancos y tintos) de Denominación de Origen La Mancha ligeros y afrutados cuando son jóvenes. Muy típico es el resolí (aguardiente, café, canela, corteza de naranja y azúcar).

Con un buen programa científico para el Congreso y el complemento en sus ratos libres, de cultura, naturaleza y gastronomía, espero que pasen unos buenos días entre nosotros y ello ocasione nuevas visitas, con más tiempo, a esta ciudad.

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 1

1. Influencia de los niveles de 25-OH-vitamina D sobre la densidad mineral ósea y otras variables clínicas y bioquímicas en pacientes con hiperparatiroidismo primario

Piedra M, Ramos L, Berja A, Gómez-García JM, Paule B, Rentería C, García-Unzueta MT, Amado Señaris JA

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria)

Objetivos: El déficit de vitamina D es frecuente en los pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPP). Es posible que las complicaciones del HPP estén influidas por dicho déficit aunque aún no se conoce con exactitud en qué grado. Nuestro objetivo es valorar si las características de los pacientes con HPP son diferentes en función de los niveles de 25-OH-Vitamina D (25-OH-D).

Métodos: Se estudiaron 235 pacientes con HPP evaluando parámetros clínicos, bioquímicos y la densidad mineral ósea (DMO) medida por DEXA. Se estableció el punto de corte entre suficiencia y deficiencia de 25-OH-D en 20 ng/mL. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 16.

Resultados: La edad media de los pacientes fue 65,4±12,7 años con un índice de masa corporal (IMC) medio de 28,8±5,2 kg/m² y el 85,6% de los pacientes fueron mujeres. La mediana de los niveles de PTH fue 183 pg/mL (58,8-1279) y de 25-OH-D de 17,3 ng/mL (3-93). Un 71% de todos los pacientes presentaban niveles de 25-OH-D por debajo de los 20 ng/mL. No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución de las variables sexo, fracturas o litiasis en

función de la deficiencia o suficiencia de 25-OH-D. No se encontró correlación entre los niveles de 25-OH-D y el IMC, los niveles de 1,25-(OH)₂D o de calcio total e iónico, ni con la DMO en columna lumbar (CL) o en cadera total (CT). Se observó correlación negativa entre los niveles de 25-OH-D y la edad ($r=-0,145$, $p=0,034$), los niveles de PTH ($r=-0,369$, $p<0,001$), los niveles de PINP ($r=-0,175$, $p=0,031$) y los niveles de *Crosslaps*- β ($r=-0,175$, $p=0,031$). Se observó correlación positiva entre los niveles de 25-OH-D y la DMO en cuello femoral (CxF) ($r=0,177$, $p=0,01$) y en radio distal (Rad1/3) ($r=0,220$, $p=0,016$). En un modelo de regresión lineal múltiple (RLM) para la DMO de CxF los factores que influyeron por orden de magnitud del efecto fueron los siguientes: la edad avanzada, el menor IMC, el sexo femenino y los niveles mayores de 25-OH-D. En un modelo similar para la DMO de Rad1/3 los factores por orden de la magnitud de su influencia fueron los siguientes: el sexo femenino, la edad avanzada y los niveles menores de PTH.

Conclusiones: 1) No existe relación entre los niveles de 25-OH-D y el sexo, la frecuencia de fracturas o litiasis, el IMC, los niveles de 1,25-(OH)₂D ni con la DMO en CL o en CT. 2) Se observó correlación negativa entre los niveles de 25-OH-D y la edad, los niveles de PTH, los niveles de PINP y los niveles de *Crosslaps*- β y correlación positiva entre los niveles de 25-OH-D y la DMO en CxF y en Rad1/3. 3) El modelo de RLM confirma la influencia de los niveles de 25-OH-D sobre la DMO en CxF pero no sobre la DMO en R1/3.

2. Correlación entre el desarrollo de la enfermedad y los marcadores de remodelado óseo en pacientes con cáncer de vejiga o riñón y metástasis óseas

De la Piedra Gordo C¹, Bellmunt F², Esteban E³, Climent MA⁴, González B⁵, Álvarez-Osorio JL⁶, Chirivella I⁷, Mellado B⁸, Lara PC⁹, Alcaraz A⁹

1 Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Madrid; 2 Hospital del Mar. Barcelona; 3 Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo; 4 Instituto Valenciano de Oncología. Valencia; 5 Hospital Son Llatzer. Mallorca (Balears); 6 Hospital Puerta del Mar. Cádiz; 7 Hospital Clínico Universitario de Valencia; 8 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas; 9 Hospital Clínic de Barcelona

Objetivos: La presencia de metástasis óseas (MO) altera el remodelado óseo. Debido a ello, los niveles de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO) podrían correlacionarse con el número de eventos relacionados con el esqueleto (EREs), progresión de la enfermedad y muerte. El objetivo de este trabajo es estudiar la posible correlación entre MRO, progresión de la enfermedad, ERES y muerte en pacientes con cáncer de riñón (CaR) o vejiga (CaV) tratados con ácido zoledrónico (ZA).

Métodos: Se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de ámbito nacional. Se incluyeron 39 pacientes con CaR y 34 con CaV y MO. Los pacientes tenían una edad media de 65,1 años (CaR) y 64,4 años (CaV). El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico del cáncer y la detección de las MO fue de 6,2 meses en CaR y 2,4 en el CaV. En el momento del comienzo del estudio el 56,4% de los pacientes con CaR habían presentado ERES, así como el 50% de los pacientes con CaV. Como mar-

cadore de remodelado óseo se estudiaron el isómero β del telopeptido carboxiterminal del colágeno I (β -CTX) y la fosfatasa alcalina ósea (FAO) por ELISA (IDS, UK), y el propéptido amino terminal del procolágeno I (PINP) mediante un ensayo automático por electroquimioluminiscencia (Elecscys, Roche). Los marcadores fueron determinados en condiciones basales (V0) y cada tres meses de tratamiento hasta el mes 18 (V6). Todos los pacientes comenzaron el tratamiento con ZA, 4 mg cada 3-4 semanas, al comienzo del estudio.

Resultados: Presentaron niveles patológicamente elevados al comienzo del estudio: 47,4% β -CTX, 59% FAO y 31% PINP los pacientes con CaR; 71,9% β -CTX, 76,5% FAO y 81,3% PINP los pacientes con CaV. Después de 6 meses de tratamiento permanecieron con niveles elevados: 0%, 21,1% y 26,7% CaV y 0%, 18,2% y 10% CaR respectivamente. Los niveles normalizados permanecieron así hasta los 18 meses de seguimiento. La reducción en los niveles del β -CTX desde los niveles basales a los de los 3 meses de tratamiento se correlacionó con un menor riesgo de progresión de la enfermedad ($p=0,0084$) y de muerte ($p=0,0232$) en el CaR, así como con la muerte ($p=0,0189$) en el CaV (análisis por regresión de Cox).

Conclusiones: Es frecuente observar una elevación de los niveles de los marcadores de remodelado óseo en los pacientes con CaR o CaV y MO, que disminuye significativamente tras el tratamiento con ZA. Se observa una asociación significativa entre la elevación de los niveles β -CTX y la progresión de la enfermedad y la muerte (en el caso del CaR), así como con la muerte en el caso del CaV, a través de los 18 meses de seguimiento.

3. Importancia de la proteína relacionada con la parathormona en la respuesta anti-apoptótica inducida por la estimulación mecánica en células osteocíticas MLO-Y4

Maycas Cepeda M¹, Fernández de Castro Díaz L¹, Bravo Molina B¹, Esbrit Argüelles P¹, Rodríguez de Gortázar A¹

1 Instituto de Investigación Sanitaria. Fundación Jiménez Díaz. Madrid; 2 IMMA-Universidad San Pablo CEU. Madrid

Objetivos: La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) es un importante modulador local de la formación ósea y el remodelado óseo. Se ha demostrado un aumento de la PTHrP tras la estimulación mecánica tanto en osteocitos como en osteoblastos *in vitro*. Además, ratones transgénicos que expresan de manera constitutiva en osteocitos el receptor tipo 1 de la PTH (PTH1R), que reconoce tanto la PTH como la PTHrP, presentan un incremento en la masa ósea. De tal manera que se sugiere un importante papel del sistema PTHrP/PTH1R en la función osteocítica para mantener la masa ósea. En el presente estudio, nuestro objetivo ha sido explorar el posible papel de la PTHrP en la supervivencia osteocítica promovida por la estimulación mecánica.

Métodos: Para ello, células osteocíticas de ratón MLO-Y4 se sometieron a un estímulo mecánico mediante un choque hipotónico (240 mOsm) durante 10-60 min, o se estimularon con PTHrP

(1-36), a 100 nM, durante 1h. Se analizó la viabilidad celular mediante la exclusión de azul tripán tras la incubación con el agente de muerte etopósido, a 50 μ M, durante 6 h. Así mismo, mediante transferencia *western*, se examinaron los cambios tanto en los niveles proteicos de PTHrP como en la localización intracelular de β -catenina.

Resultados: El choque hipotónico estimuló la estabilización de β -catenina tanto nuclear como en la membrana a 1 h. Este hecho se asoció al incremento en los niveles proteicos de PTHrP y al aumento de supervivencia celular. La estimulación con PTHrP (1-36) indujo efectos similares a los observados tras la estimulación mecánica. Por el contrario, el pre-tratamiento con un antisuero anti-PTHrP (de especificidad N-terminal) o con los antagonistas del PTH1R, PTHrP (7-34) y JB4250 (ambos a 1 μ M), así como el silenciamiento del PTH1R (mediante transfección de un siARN específico), redujo la protección celular inducida por la estimulación mecánica; un hecho asociado a la desestabilización de β -catenina (mayoritariamente en la membrana celular).

Conclusiones: Estos resultados indican un importante papel del sistema PTHrP en la protección osteocítica inducida por la estimulación mecánica. Además, nuestros hallazgos aportan un nuevo enfoque a las acciones anabólicas de la PTHrP en el tejido óseo.

4. Distribución fenotípica familiar y heredabilidad de las propiedades densitométricas, estructurales y de resistencia ósea

Hernández de Sosa N, Athanasiadis G, Malouf J, Martín Fernández L, Herrera S, Martínez-Pérez A, Laiz A, Ziyatdinov A, Soria JM, Casademont J
Hospital Santa Creu I Sant Pau. Barcelona

Objetivos: La base genética de la osteoporosis primaria es compleja involucrando a múltiples genes y factores ambientales que actúan de manera conjunta para determinar el riesgo. Sin embargo, avances recientes en la exploraciones genómicas (estudio de miRNA) facilitan la identificación de los determinantes genéticos de las enfermedades poligénicas complejas. El objetivo es identificar la base genética de la osteoporosis en una población española de familias extensas.

Métodos: En el proyecto GAO (*Genetic Analysis of Osteoporosis*) se incluyeron 367 individuos pertenecientes a 11 familias españolas con genealogía extendida (mínimo de tres generaciones) desde marzo de 2009 hasta mayo de 2012. Todos los familiares fueron reclutados a través de un *propóstitus* afecto de osteoporosis. A todos los sujetos se les realizó un protocolo común y firmaron el consentimiento correspondiente. Se les realizó un cuestionario clínico-epidemiológico, una extracción sanguínea y una

densitometría por absorción de rayos X (DXA) de columna vertebral, fémur total y cuerpo entero, mediante un densitómetro Hologic QDR series Discovery W, con software APEX 2.3 (Hologic Bedford, Massachusetts, USA). Las propiedades geométricas y de resistencia de la cadera fueron analizadas con el software HSA incluido en el APEX 2.3. Se realizó un análisis de descomposición de la Varianza utilizando métodos de Máxima Verosimilitud para estimar la heredabilidad de estos parámetros (h²).

Resultados: Todos los parámetros estudiados presentaron una gran heredabilidad (h²), siendo el rango de valores desde 0,33 hasta 0,63. Destacando entre los rasgos densitométricos, la DMO de cuello femoral (h² 0,63) y columna vertebral (h² 0,61) y entre las propiedades de resistencia como el grosor cortical (GC) intertrocantereo (h² 0,61), BR de cuello femoral (h² 0,58), GC de diáfisis (h² 0,55), GC de cuello femoral (h² 0,56), CSA intertrocantereo (h² 0,54).

Conclusiones: Los rasgos fenotípicos densitométricos, estructurales y de resistencia ósea presentan una gran heredabilidad. Actualmente estamos realizando el estudio genotípico para la identificación de los genes candidatos responsables de la heredabilidad fenotípica.

5. Tendencias de las fracturas de cadera de naturaleza osteoporótica 1992-2004

Ojeda Thies C, Torrijos Eslava A, Gil Garay E, Macho Pérez O, Bohórquez Heras C
1 Hospital Universitario La Paz. Madrid; 2 Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid

Objetivos: Las fracturas de cadera suponen una carga creciente sobre los sistemas de salud. Incluso con unos cuidados médicos óptimos, la mortalidad es elevada. El objetivo de este estudio fue evaluar la evolución de la incidencia y de la carga asistencial por las fracturas de cadera entre 1992 y 2004.

Métodos: Seguimos de manera prospectiva a 556 pacientes >50 años de edad atendidos en nuestro centro durante 2004 según los criterios del estudio MEDOS, y los comparamos con los datos de un estudio similar realizado en el año 1992. Se obtuvieron datos poblacionales del Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid.

Resultados: Durante el año 2004 atendimos a 563 fracturas, con una media de 83 años de edad. El 75% fueron mujeres, y el 43% de las fracturas intracapsulares. La estancia media fue de 17,44 ± 15,41 días, suponiendo 9,575 estancias/año, o un 29,9% de las estancias del servicio de Traumatología. La mortalidad intrahospitalaria fue del 7,9%, y al año 31%. En 1992, se atendieron 311 pacien-

tes, de una media de 81,6 años de edad, siendo el 78% mujeres. La estancia media fue de 23,73 ± 16,30 días. Pese a acortar la estancia media un 26%, el crecimiento del número de fracturas de cadera supuso un aumento de las estancias anuales del 29,7%. La mortalidad hospitalaria y al año no disminuyó significativamente comparado con nuestra serie previa ni con el estudio MEDOS.

La incidencia fue de 258 casos por 100.000 habitantes mayores de 50 años y año (145 para varones y 349 para mujeres). En 1992, la incidencia fue de 200 casos por 100.000 habitantes mayores de 50 años y año. Analizando la incidencia por grupos de edad, ésta creció entre los pacientes de 80-89 años de edad. Tras análisis actuarial, estimamos que una mujer de 50 años de edad tiene un 22% de probabilidad de sufrir una fractura de cadera en el resto de su vida, frente a un 14% para varones. Este riesgo se concentra sobre todo a partir de los 75 años de edad.

Conclusiones: Pese a acortar la estancia hospitalaria, la presión asistencial generada por el incremento de la incidencia de fracturas de cadera supone un aumento de las estancias anuales. La mortalidad no disminuyó de manera significativa tras más de una década. La variación de la incidencia para los pacientes de 80-89 años podría deberse a razones administrativas o de cohorte. El riesgo de futuras fracturas entre nuestra población es ligeramente superior al descrito en otras series del entorno anglosajón.

6. CIZ/NMP4 regula la respuesta a BMP2 en osteoblastos, modulando la expresión de factores claves como SOST

Urreiziti Frexedas R, Bustamante Pineda M, Sarrion Pérez-Caballero P, Soler Sala M, García Giral N, Cols Coll N, Yuskovitz G, Güerri R, Mellibovsky Saidler E, Nogués Solán X
1 Facultad de Biología. Universidad de Barcelona; 4 Hospital del Mar. Barcelona

CIZ/NMP4 es un factor de transcripción que está implicado en la respuesta a BMP2 en osteoblastos.

Objetivos: Investigar los efectos de CIZ/NMP4 en la respuesta a BMP2 en osteoblastos humanos.

Métodos: Se generaron tres líneas celulares transfectadas estables derivadas de SaOs2 y que sobreexpresaban las isoformas de CIZ/NMP4: 11H, 13H, 21H y 21H-I1. Se analizó la transcripción de 9 genes relevantes que se expresan durante la diferenciación osteoblástica (COL1A1, OSX, RUNX2, ALP, DKK1, OC, NFATc1, MMP13 y SOST) a 1, 3 y 7 días de tratamiento con BMP2. Los niveles de esclerostina se determinaron por ELISA y la mineralización a las 3 semanas de cultivo en presencia de glicerofosfato y ácido ascórbico por tinción con rojo de alizarina.

Resultados y discusión: Cinco genes fueron estimulados por el tratamiento con BMP2 (COL1A1, OSX, OC, DKK1, y SOST), siendo DKK1 y SOST los más estimulados. Por el contrario, se redujo la expresión de MMP13, mientras que la de RUNX2, ALP, y

NFATc1 no fue afectada. En ausencia de BMP2, en las líneas celulares con sobreexpresión de CIZ/NMP4 se redujo la expresión de SOST y se activó la de MMP13. NFATc1 presentó una reducción de la expresión, muy dependiente de la isoforma sobreexpresada de CIZ/NMP4. En estas líneas celulares que sobreexpresan CIZ/NMP4, se redujo significativamente la estimulación de BMP2 sobre SOST, DKK1 y OC. En el último caso, el efecto era dependiente de la isoforma. En el caso de MMP13, el tratamiento con BMP2 elimina la estimulación producida por CIZ/NMP4. Para detectar la esclerostina en el medio de cultivo, tanto las células silvestres como las que sobreexpresan CIZ/NMP4 se diferenciaron por 3 semanas en presencia de glicerofosfato y ácido ascórbico. En las células que sobreexpresan CIZ/NMP4, los niveles de esclerostina fueron significativamente más bajos. Finalmente, no se observaron diferencias en la capacidad de mineralización en las líneas celulares que sobreexpresan cualquiera de las isoformas de CIZ/NMP4 comparadas con las células silvestres.

Conclusiones: Se había publicado que los ratones *knock-out* para CIZ/NMP4 presentaban mayor masa ósea debido a un aumento de la formación ósea. En estos ratones se había observado un aumento de la diferenciación osteoblástica inducida por BMP2, sugiriendo que CIZ/NMP4 era un supresor de los efectos de BMP2.

En el presente estudio demostramos que, en efecto, en osteoblastos humanos CIZ/NMP4 parece contrarrestar los efectos osteogénicos de BMP2.

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 2

7. Factores de riesgo implicados en el desarrollo de nuevas fracturas vertebrales tras la vertebroplastia percutánea VP

Martínez-Ferrer A, Blasco J, Carrasco JL, López-Rueda A, Monegal A, Guañabens N, Peris P
Hospital Clínic Barcelona

Recientemente hemos observado un incremento del riesgo de fracturas vertebrales (FV) (2,78 veces) en un estudio aleatorizado controlado que comparaba el efecto analgésico de la VP *vs.* tratamiento conservador (TC) en pacientes con FV sintomáticas.

Objetivos: Analizar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de nuevas FV tras la VP en estos pacientes.

Métodos: De los 125 pacientes aleatorizados: 95 (47/64 del grupo de VP y 48/61 en el grupo de TC) completaron los 12 meses de seguimiento. Evaluamos los factores de riesgo relacionados en el desarrollo de FV en los 64 pacientes incluidos en el grupo de VP analizando: edad, sexo, DMO lumbar y femoral basal, el número y tipo de FV (cuña, bicóncava o aplastamiento) y la severidad (grado I, II o III: según los criterios de Genant) de las deformidades vertebrales basales, el número de procedimientos de VP, la presencia y localización de fugas de cemento al disco durante el procedimiento, el remodelado óseo (evaluado determinando PINP sérico y NTx en orina), los valores séricos de

vitamina D, tratamiento con glucocorticoides asociado y tipo de tratamiento antiosteoporótico, entre otros.

Resultados: Se observaron 29 nuevas FV radiológicas en 17 de los 57 pacientes tratados con VP. El incremento del riesgo de FV tras la VP se asoció con la edad (>80 años) (RR 4,39; 95% IC 1,71-11,3, $p=0,0038$), valores séricos de vitamina D <20 ng/ml (RR 3,83; 95% IC 1,21-12,13, $p=0,011$) y valores de PINP elevados (>55 ng/ml) (RR 3,88; 95% IC 1,05-14,4, $p=0,027$). El número, tipo y severidad de las fracturas vertebrales (>2 FV en cuña y/o grado II y III) también se asociaron con un incremento del riesgo al igual que las fugas de cemento en el disco inferior (RR 6,68; 95% IC 1,81-24,6, $p=0,03$). Asimismo, el número de procedimientos (>1) también se asoció con un mayor riesgo de fracturas (RR 4,19; 95% IC 1,03-34,3, $p=0,044$).

Conclusiones: Alrededor del 30% de los pacientes con FV osteoporótica tratada con VP presentan una nueva fractura tras el procedimiento. La edad, especialmente por encima de los 80 años, la deficiencia de vitamina D y el aumento del remodelado óseo son factores relacionados con el desarrollo de nuevas FV en estos pacientes, así como el número, tipo y severidad de la FV basal, el número de procedimientos realizados y la presencia de fugas de cemento al disco inferior tras el procedimiento.

1. Blasco J et al. *JBMR* (2012;27:1159-66).

8. Desmetilación del promotor de SOST como modelo para el estudio de su regulación en células óseas humanas: papel de las BMPs

Delgado Calle J, Pérez López J, Arozamena J, Bolado A, Sañudo C, Rodríguez Rey JC, Riancho Moral JA
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Universidad de Cantabria-IFIMAV

Objetivos: La esclerostina, proteína codificada por el gen SOST, es un potente inhibidor de la formación ósea. Recientemente hemos observado que la desmetilación de su promotor mediante agentes desmetilantes induce un marcado incremento de la transcripción de SOST. El objetivo de este trabajo fue explorar los mecanismos implicados en la regulación de este gen en células óseas humanas tratadas con agentes desmetilantes.

Métodos: Se analizó la expresión de SOST y BMPs en células osteoblásticas MG63 mediante RT-PCR cuantitativa, tras la desmetilación con decitabina (Dctb), en presencia o ausencia de diversos factores. Además, se estudió la actividad transcripcional del promotor proximal de SOST mediante la construcción y posterior transfección de vectores reporteros de luciferasa en células HOS-TE85. Se bloqueó la señalización de la vía BMP mediante agentes químicos (dorsomorfina) o siRNA (inhibición de BMPRI1A).

Resultados: La Dctb aumentó la expresión de SOST en células MG63, de manera tiempo y dosis dependiente. Además, en los experimentos de transfección, la Dctb promovió un incremento

en la actividad transcripcional del promotor de SOST no metilado (1,8±0,2 veces respecto al control, $p=0,01$), lo que sugería la implicación de otros factores. Apoyando esta idea, los niveles transcripcionales de BMP2, BMP4 y BMP6 aumentaron marcadamente en células tratadas con Dctb (BMP2: 4,3±0,7, $p=0,03$; BMP4: 3,4±0,8, $p=0,04$; BMP6: 2,4±0,6, $p=0,03$; respecto al control), apuntando a las BMPs como posibles candidatos. De hecho, la adición de BMP-2 recombinante aumentó la actividad transcripcional del promotor de SOST (2,2±0,9 respecto al control, $p=0,04$). Por otro lado, cuando se bloqueó la vía de señalización de BMP con dorsomorfina, la expresión de SOST inducida por Dctb se redujo drásticamente (77,8±10% respecto a células tratadas con Dctb, $p=0,01$). Igualmente, el bloqueo de la expresión de los receptores de BMP (BMPRI1A) mediante siRNA también inhibió la expresión de SOST inducida por Dctb.

Conclusiones: Estos resultados confirman que las BMPs estimulan la expresión de esclerostina a través de un mecanismo mediado por BMPRI1A. Desde un punto de vista más general, muestran que la des-represión de SOST mediante la desmetilación de su promotor proporciona una herramienta útil para profundizar en el conocimiento de los mecanismos que regulan la producción de esclerostina.

Sufragado con becas FIS 09/00539. Jesús Delgado-Calle tiene una beca IFIMAV.

9. Los estadios previos al diagnóstico de la diabetes tipo 2 no afectan el riesgo de fractura: estudio de base poblacional DIAFOS

Prieto-Alhambra D¹, Martínez Laguna D², Carbonell Abella C³, Soria Castro A⁴, Arias Moliz I¹, Nogués Solán X¹, Díez Pérez A¹
 1 Parc de Salut Mar. Barcelona, URFOA-IMIM, Barcelona; 2 CAP Manso. Barcelona; 3 CAP La Sagrera. Barcelona; 4 CAP El Clot. Barcelona

Objetivos: En fases previas al diagnóstico de la diabetes tipo 2 (DM2), existe ya un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, se desconoce si este mismo fenómeno se observa en lo relativo al riesgo de fracturas. Nuestro objetivo es comparar la prevalencia de fractura clínica en casos incidentes de DM2 y en controles apareados.

Métodos: Diseño: DIAFOS es un estudio de cohortes de base poblacional.

Participantes: se obtuvieron datos de SIDIAP, que incluye información anonimizada de la historia clínica de Atención Primaria de >5 millones de habitantes en Catalunya (www.sidiap.org). Identificamos todos los casos de DM2 de nuevo diagnóstico en SIDIAP en el periodo 2006-2011, y asignamos dos sujetos libres de DM2 de igual edad (±1 año), género y Centro de Atención Primaria.

Variabes de estudio: identificamos casos nuevos de DM2 y fracturas prevalentes usando códigos CIE-10.

Análisis: se calculó prevalencia de fractura (excepto cráneo, cara

y dedos de manos y pies), fractura mayor (según FRAX: cadera, muñeca, clínica vertebral y húmero proximal) y de cadera en el momento diagnóstico de DM2 para los sujetos diabéticos, y en esa misma fecha índice para los controles apareados. Usamos regresión logística condicional para calcular OR crudos y ajustados e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Los modelos fueron ajustados por índice masa corporal, tabaquismo, enolismo, uso de estatinas, enfermedad cerebro-vascular (ECV), cardiopatía isquémica (CI) y cataratas.

Resultados: Se identificaron 58.931 pacientes con nuevo diagnóstico DM2 y 117.862 controles. En la fecha de diagnóstico, los DM2 presentaban mayor prevalencia de ECV (4,9% *vs.* 3,5%; $p<0,001$) y de CI (8,1% *vs.* 4,7%; $p<0,001$). La prevalencia de fractura fue muy similar (2,8% *vs.* 2,7%; $p=0,21$), y la de cadera y fractura mayor fueron la misma en ambos grupos (0,4% *vs.* 0,4%; $p=0,63$). Las OR ajustadas correspondientes fueron: OR 1,03 (0,96-1,10), 1,00 (0,91-1,09), y 1,08 (IC 95% 0,91-1,28).

Conclusiones: Los pacientes con nuevo diagnóstico de DM2 presentan mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, pero esto mismo no ocurre con el riesgo de fractura: la prevalencia de fractura es muy similar en pacientes DM2 y controles. Esto tiene implicaciones tanto diagnósticas como terapéuticas en la valoración de los pacientes prediabéticos: según nuestros datos, no es recomendable el estudio específico de estos sujetos más allá de lo habitual en pacientes con metabolismo glucémico normal.

10. Programa multidisciplinar para la detección, tratamiento y seguimiento de los pacientes con fractura por fragilidad. Implantación y seguimiento en el área sanitaria Gran Canaria Norte

Naranjo Hernández A¹, Ojeda Bruno S¹, De la Torre García, M¹, Rodríguez Moreno S¹, Díaz Gonzalez VB², Bilbao Cantarero A¹, Quevedo JC¹, Rodríguez-Lozano C¹
 1 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas; 2 Centro de Salud San José de Atención Primaria

Objetivos: A pesar de existir tratamientos coste-efectivos para el manejo de pacientes con elevado riesgo de fractura por osteoporosis (OP), menos de un 20% de los pacientes con fractura reciben tratamiento. El objetivo del estudio es evaluar un programa multidisciplinar para prevención secundaria de fracturas. Abarca múltiples medidas que se han mostrado útiles: captación, valoración del paciente, educación, tratamiento y seguimiento.

Métodos: Estudio observacional prospectivo. Criterios de inclusión: pacientes >50 años con fractura por fragilidad en cualquier localización, excepto cara, costillas, mano, pie y cráneo.

La duración del programa será de tres años y consistirá en: 1) formación de médicos de Primaria; 2) reclutamiento a partir del registro de Urgencias; 3) visita basal: cuestionario y DXA; 4) educación del paciente sobre hábitos saludables, dieta y prevención de caídas; 5) remisión de resultados al médico de Primaria, excepto pacientes con múltiples fracturas o que precisan terapia parenteral, que son citados en Reumatología. El informe al médi-

co de Primaria incluye recomendaciones según algoritmo previamente consensuado (basado en la guía NOF 2010); y 6) seguimiento de 3 años (encuesta telefónica y prescripción en la plataforma informática).

Variables de desenlace: 1) porcentaje de pacientes que inicia tratamiento antirresortivo a los 3 meses; 2) porcentaje de pacientes que continúa el tratamiento a 1, 2 y 3 años; 3) aparición de nuevas fracturas.

Resultados: Se presentan resultados preliminares a corto plazo. Un total de 23 (13,7%) de 167 pacientes del grupo de manejo convencional pre-intervención tenía prescripción de atirresortivo en los registros electrónicos 5 meses después de la fractura.

Desde el 1 de marzo hasta el 11 de julio de 2012 se han incluido 119 pacientes (90 mujeres) para intervención. La localización de las fracturas fue: antebrazo (n=39), fémur (n=24), húmero (n=22), vértebra (n=7) y otras localizaciones (n=27). Recibían tratamiento previo con bifosfonato 25 pacientes (21%). Tras la visita basal se remitieron 84 pacientes al médico de Atención Primaria (70%) y 35 pacientes a consulta de Reumatología (29%). En total se recomendó tratamiento antirresortivo a 79 pacientes (67%).

Conclusiones: Se presenta el diseño del primer estudio de unidad de fracturas multidisciplinar y multiprofesional en España.

* Proyecto nacional del Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III: PI11/01429.

11. Expresión de genes de diferenciación y proliferación osteoblástica en cultivos de OB procedentes de pacientes con fractura de cadera con y sin diabetes mellitus tipo 2

Miranda García C¹, Giner García M¹, Montoya García MJ², Vázquez Gámez MA², Miranda García MJ¹, Pérez-Cano R¹
 1 Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla; 2 Universidad de Sevilla

Gremlin regula la proliferación y diferenciación celular en adultos. El gen GREM1 se expresa en osteoblastos (OB) y antagoniza a BMPs, lo cual podría influir en la expresión de otros marcadores osteoblásticos (RUNX2 y OSTERIX). La sobreexpresión de GREM1 se relaciona con complicaciones de la enfermedad diabética (nefropatía diabética).

Objetivos: Analizar la expresión de GREM1 y otros genes de diferenciación osteoblástica (RUNX2 y OSTERIX) en cultivos de osteoblastos humanos procedentes de pacientes con fractura de cadera y enfermedad diabética y comparar los resultados con pacientes que también han presentado fractura de cadera sin antecedentes de diabetes.

Métodos: Estudiamos 26 pacientes, 8 fracturados de cadera osteoporótica (OP), 8 fracturados y diabetes mellitus tipo 2 (OP+DM) y 10 artrósicos (controles), sometidos a artroplastia de cadera.

Realizamos cultivos OB a partir de explantes de hueso trabecular, incubados en DMEM 4,5 mM de glucosa, hasta confluencia. Posteriormente fueron incubados 24 horas con un medio alto en glucosa (25 mM) para simular las condiciones *in vivo* de hiperglucemia de los pacientes diabéticos. Analizamos la expresión génica de GREM1, RUNX2 y OSTERIX (PCR *real-time*; 18S como referencia).

Resultados: Dada la diferencia de edad entre grupos, se ha realizado un ajuste de todas las variables por ésta. Niveles altos de glucosa sobre osteoblastos indujeron un incremento significativo en la expresión de GREM1 y un descenso de RUNX2 y OSTERIX ($p < 0,0001$ en los tres casos) en el grupo OP+DM. En el grupo OP también observamos un descenso en los niveles de RUNX2 y OSTERIX inducidos por la hiperglucemia ($p < 0,005$). Al comparar los grupos encontramos un incremento de GREM1, entre los grupos OA *vs.* OP+DM; un descenso de RUNX2, entre los grupos OA *vs.* OP y OA *vs.* OP+DM; y un descenso de OSTERIX entre los grupos OA *vs.* OP ($p < 0,05$ en todos los casos). La expresión de GREM1 se relacionó con RUNX2 en las dos condiciones de glucosa ($r = 0,781$, $r = 0,778$; $p = 0,0001$) y con OSTERIX, con glucosa alta ($r = 0,931$; $p = 0,0001$), así como la de RUNX2 y OSTERIX ($r = 0,744$; $p = 0,002$) con glucosa baja.

12. Estudio de la hipoacusia en la enfermedad de Paget. Un estudio de casos-controles

De la Fuente Cañibano R¹, Batuecas Caletro A², Jañez Moral M³, Díaz Alvarez A⁴, Gómez González JL¹, Del Pino Montes J¹
 1 Hospital General Universitario. Ciudad Real; 2 Hospital Clínico Universitario. Salamanca; 3 Hospital Virgen de la Luz. Cuenca; 4 Hospital Virgen de la Vega. Salamanca

Objetivos: En la enfermedad de Paget (EP), la complicación neurológica más frecuente se relaciona con la afectación del hueso temporal. Puede afectarse el laberinto anterior y causar hipoacusia. El tipo de hipoacusia más frecuente en la EP es hipoacusia mixta en frecuencias graves y neurosensorial en frecuencias agudas.

Métodos: Se realizó un estudio casos y controles para el estudio de la hipoacusia. Los casos eran EP craneal en la gammagrafía con Tc-99 y los controles eran EP sin afectación craneal gammagrafía. La muestra fue de 50 pacientes, 25 hombres y 25 mujeres. 30 presentaron EP sin afectación craneal, y 20 con afectación craneal (13 EP con afectación craneal sin afectación temporal y 7 eran EP con afectación craneal y temporal). Se realizó una anamnesis y exploración exhaustivas. Se realizó a todos ellos una audiometría tonal liminar. El examen estándar comprendía la determinación de vía aérea y vía ósea para las frecuencias de 128 a 8 192 Hz. Se calculó la media auditiva mediante la suma de los umbrales de la vía aérea para las

frecuencias de 500, 1.000, 2.000 y 3.000 Hz, analizándose oído derecho (OD) y oído izquierdo (OI) independientemente.

Resultados: Se realizó el análisis estadístico: prueba *T-student* para las variables métricas y Chi cuadrado para las variables no métricas, utilizando el programa SPSS 19. Nivel de significación $P < 0,05$. Los resultados estadísticos para edad y sexo ($p = 0,223$ para la edad y $p = 0,502$ para el sexo) no influyen en el resto de los resultados. Mediante una prueba *T-Student* se comparó la media auditiva entre los EP sin afectación craneal y con afectación craneal, para el OD y el OI, siendo $p = 0,268$ y $p = 0,209$ respectivamente. Por otro lado se analizó el tipo de hipoacusia.

Se clasificaron como normoacusia (N), hipoacusia transmisiva (HT), hipoacusia mixta (HM) y neurosensorial (HNS).

En OD: EP sin afectación craneal 20 HNS, 6 N, 3 HM y 1 HT; EP craneal sin temporal 10 HNS y 3 HM; EP craneal y temporal 5 HNS y 2 HM.

En OI: EP sin afectación craneal 21 HNS, 4 N, 3 HM y 2 HT; EP craneal sin temporal 9 HNS, 3 HM y 1 N; EP craneal y temporal 6 HNS y 1 HM.

Se realiza por tanto el estudio estadístico y al comparar EP sin afectación craneal con EP con afectación craneal la $X^2 = 0,091$ en OD y $X^2 = 0,382$ en OI. Al comparar EP craneal sin temporal y EP craneal y temporal $X^2 = 0,787$ en OD y $X^2 = 0,644$ en OI.

Conclusiones: No existen diferencias estadísticamente significativas para los distintos grupos.

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 3

13. Reconstrucción volumétrica de columna lumbar. Densitometría DXA en 3D

Del Río Barquero L¹, Whitmarsh T², Humbert L², Di Gregorio S¹, Martelli Y², Huguet J³, Aguilar R³, Frangi A⁴

1 CETIR Centro Médico. Barcelona; 2 Universitat Pompeu Fabra. Barcelona; 3 Corporación Sanitaria Parc Taulí. Barcelona; 4 University of Sheffield (Yorkshire. Reino Unido)

Objetivos: La estrategia de prevención de fracturas por fragilidad en columna se fundamenta en la medición de densidad ósea mediante técnica DXA y en la determinación del riesgo de fractura. Esta modalidad, ofrece por el momento información sobre la densidad mineral en el área proyectada por el hueso (DMOa), sin embargo la configuración anatómica y la distribución espacial de la masa ósea contribuyen también la resistencia de las vértebras. La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) es capaz de medir las dimensiones vertebrales y las densidades volumétricas así como la evaluación del riesgo de fractura, sin embargo, por su mayor coste y alta dosis de radiación, la QCT no se utiliza rutinariamente para la evaluación del riesgo de fractura. El objetivo de este proyecto es desarrollar un método para reconstruir la forma 3D y el volumen de densidad de las vértebras lumbares a partir de exploración DXA convencional en proyección AP y lateral.

Métodos: El método utiliza un modelo estadístico de forma y de

distribución de la densidad vertebral construido a partir de 66 exploraciones QCT. Luego se registra este modelo estadístico sobre las imágenes DXA del paciente (AP y lateral) para conseguir una reconstrucción 3D personalizada de la forma y de la densidad ósea de las vértebras del paciente. El método se aplica a las vértebras L2, L3 y L4. Para evaluar el método, se han reconstruido los modelos vertebrales personalizados de 30 pacientes de ambos sexos a partir de proyecciones DXA AP y lateral.

Resultados: Al objeto de validar la exactitud de las mediciones del método DXA3D vertebral se compararon la forma y las mediciones de DMO volumétrica con respecto a las mediciones similares realizadas con técnica QCT en un grupo diferenciado de 30 sujetos. Se encontró una importante correlación ($r>0,85$) entre la DMO volumétrica trabecular extraída de la reconstrucción DXA 3D y los resultados de QCT. El error promedio de exactitud en las medidas antropométricas de superficie en la reconstrucción fue en L2 de 1,0 mm, en L3 de 0,93 mm y en L4 de 1,34 mm.

Conclusiones: Estos resultados indican que el método propuesto es capaz de reconstruir con precisión la forma anatómica en 3D y el volumen de densidad de las vértebras lumbares, mediante DXA AP y lateral, reconstruyendo mediante simulación el componente trabecular y cortical de las vértebras, lo que potencialmente puede mejorar la estimación del riesgo de fractura con respecto a los que actualmente se utilizan las mediciones de DMO DXA en 2D.

14. Influencia del área de medición y del grado de madurez esquelética en la valoración de la BMD de niños obesos

Martínez Díaz-Guerra G¹, Martos-Moreno G², Argente J², Hawkins Carranza F¹

1 Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid; 2 Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

La interpretación de los estudios de densidad mineral ósea (BMD) en niños obesos puede verse influida por la aceleración de la maduración ósea. En este tipo de estudios, habitualmente se estudia la región de columna lumbar (L1-L4). Se ha sugerido que la BMD corporal total (WB) así como la BMD corporal subtotal (excluyendo la cabeza), podrían ser mediciones más precisas.

Objetivos: Evaluar la influencia de la maduración ósea y del desarrollo puberal en la BMD lumbar, total y subtotal en niños y adolescentes obesos.

Métodos: Se estudiaron 188 niños obesos (103 niños/85 niñas; edad cronológica (EC): $10,7\pm 2,9$ años; 56,9% prepúberes/43,1% púberes; IMC: $4,1\pm 1,4$ DE). La edad ósea (EO) se estimó a partir de una radiografía de mano y muñeca izquierdas (Greulich y Pyle). La BMD se midió en columna lumbar (L1-L4), corporal total (WB) y subtotal (Hologic QDRW4500).

Resultados: Se observó una aceleración de la EO ($+0,9\pm 1,1$ años sobre la EC; $p<0,001$). La BMD L1-L4 referida a la EC ($2,04\pm 1,24$

DE) era mayor que para la EO ($1,32\pm 1,27$ DE; $p<0,001$), con correlaciones mayores de cualquiera de las mediciones de BMD y la EO que con la EC en todas las edades (Tabla). En particular, en niños prepuberles, la BMD-WB y subtotal mostraban una correlación más alta con EC y EO que la BMD L1-L4 (Tabla).

	Edad cronológica (EC)	Edad ósea (EO)
Prepuberales		
BMD L1-L4 (g/cm ²)	$r=0,24$; $p<0,05$	$r=0,30$; $p<0,01$
BMD subtotal (g/cm ²)	$r=0,74$; $p<0,001$	$r=0,77$; $p<0,001$
BMD WB (g/cm ²)	$r=0,67$; $p<0,001$	$r=0,69$; $p<0,001$
Puberles		
BMD L1-L4 (g/cm ²)	$r=0,56$; $p<0,001$	$r=0,69$; $p<0,01$
BMD subtotal (g/cm ²)	$r=0,63$; $p<0,001$	$r=0,67$; $p<0,001$
BMD WB (g/cm ²)	$r=0,62$; $p<0,001$	$r=0,67$; $p<0,001$

Conclusiones: La edad ósea debe ser considerada al interpretar estudios de BMD en niños obesos. En estos niños, deben medirse preferentemente la BMD corporal total y subtotal en fases prepuberles.

15. Ranelato de estroncio en un modelo experimental de osteoporosis masculina

Guede D¹, Permuy M², López M², Muñoz F², González-Cantalapiedra A², Caeiro JR³
1 Parque Tecnológico de Galicia; 2 Universidad de Santiago de Compostela (Lugo); 3 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (A Coruña)

El ranelato de estroncio (SrR), agente de acción dual que actúa disminuyendo la reabsorción y aumentando la formación ósea, ha demostrado ser capaz de mejorar las propiedades estructurales del hueso osteoporótico, y disminuir el riesgo de fracturas. Al contrario de lo que ocurre con la osteoporosis postmenopáusica, sus efectos en la osteoporosis del varón están poco estudiados.

Objetivos: Evaluar los efectos del ranelato de estroncio sobre la microarquitectura trabecular vertebral en un modelo experimental de osteoporosis masculina (ratas macho orquidectomizadas).

Métodos: Se utilizaron 40 ratas Wistar macho de 6 meses de edad divididas en 4 grupos (n=10): SHAM, con intervención simulada; OQX, con orquidectomía; OQX+SrR1, orquidectomía y tratamiento con 450 mg/Kg/día de ranelato de estroncio vía oral; y OQX+SrR2, orquidectomía y tratamiento con 900 mg/Kg/día de ranelato de estroncio vía oral. Los tratamientos empezaron 6 meses después de la orquidectomía, con osteoporosis ya estable-

cida, y se mantuvieron 3 meses. Se determinó la microestructura ósea trabecular en la vértebra L4 mediante análisis con micro-CT y su densidad mineral ósea (DMO) por comparación con el coeficiente de atenuación de patrones de hidroxiapatita de densidad conocida.

Resultados: La OQX provocó un grave deterioro de la estructura trabecular vertebral, con descenso de la fracción volumétrica ósea (BV/TV), del grosor y el número de trabéculas y gran pérdida de conectividad con respecto al grupo SHAM. El tratamiento con la dosis baja de ranelato de estroncio revierte parcialmente este empeoramiento arquitectural, siendo estos efectos ligeramente más marcados en el grupo tratado con la dosis alta. El BV/TV aumenta en ambos grupos aunque sin recuperar los valores del grupo control, mientras sí se recupera la conectividad trabecular o el grosor de las trabéculas de las muestras SHAM. Por su parte, la densidad mineral ósea de los grupos tratados se queda también en valores intermedios entre el grupo SHAM y el grupo OQX.

Conclusiones: En un modelo animal de osteoporosis del varón el tratamiento con ranelato de estroncio demuestra un efecto beneficioso en la recuperación de la calidad ósea mediante la mejora de los parámetros microestructurales y la densidad mineral ósea.

16. Los elevados niveles de esclerostina circulante en pacientes con cáncer de próstata aumentan con el tratamiento de privación androgénica

García Fontana B, Morales Santana, S, Varsavsky M, García Martín A, Reyes García R, Ávila Rubio V, Muñoz Torres M

Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Objetivos: Uno de los principales moduladores de la vía Wnt implicada en la formación ósea es la esclerostina. Se trata de una glicoproteína codificada por el gen SOST, expresada en osteocitos que actúa como antagonista de la vía Wnt, inhibiendo la formación ósea. Estudios recientes han evaluado los niveles séricos de esclerostina y su relación con enfermedades óseas como osteoporosis. Los pacientes con cáncer de próstata e hipogonadismo inducido por terapia de privación androgénica (TDA) presentan una alta prevalencia de osteoporosis, sin embargo, hasta la fecha, no se ha evaluado la relación entre los niveles de esclerostina, el cáncer de próstata y el hipogonadismo debido a TDA ni su relación con esteroides sexuales.

El objetivo de este estudio fue analizar los niveles séricos de esclerostina en pacientes con cáncer de próstata con y sin TDA, compararlos con los de controles sanos y estudiar su relación con esteroides sexuales.

Métodos: Estudio transversal con 65 sujetos: 23 pacientes con cáncer de próstata tratados con TDA, 20 pacientes con cáncer de próstata sin TDA y 22 controles sanos. Se han medido los niveles séricos de esclerostina, esteroides sexuales y marcadores de remodelado óseo (osteocalcina, CTX y TRAP5b).

Resultados: Los niveles de esclerostina fueron significativamente mayores en los pacientes con cáncer de próstata comparados con controles sanos; Además, los pacientes tratados con TDA presentaron niveles mayores de esclerostina respecto a los no tratados (TDA: $73,7 \pm 25,3$ pmol/L; no TDA: $56,14 \pm 16,45$ pmol/L; controles sanos: $45,52 \pm 11,98$ pmol/L, $p < 0,05$). En el grupo de pacientes tratados con TDA se observó una relación inversa entre estrógenos y niveles de esclerostina (estradiol biodisponible: $r = -0,560$, $p = 0,037$; estradiol libre: $r = -0,537$, $p = 0,047$) y una relación directa entre TRAP5b y esclerostina ($r = 0,486$, $p = 0,048$).

Conclusiones: Los niveles de esclerostina aparecen aumentados en pacientes con cáncer de próstata respecto a controles sanos y en pacientes tratados con TDA comparados con pacientes no tratados. La relación inversa entre esclerostina y estrógenos en el grupo de pacientes tratados sugiere que esta proteína podría estar implicada en la alteración de la integridad ósea asociada a la terapia de privación androgénica.

17. Creación de un modelo *in vitro* de respuesta osteomimética del cáncer de próstata a la estimulación mecánica

González Romero A, Alonso Rodríguez V, Rodríguez de Gortazar A, Vidal-Vanaclocha F

Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Universidad CEU-San Pablo y Fun. Madrid

Los pacientes con cáncer de próstata avanzado presentan metástasis óseas, que son de alta morbilidad. Algunos cánceres de próstata expresan genes que están implicados en la regulación de las células óseas, sugiriendo que el "osteomimetismo" de este tumor podría indicar su predisposición para formar metástasis óseas. Sin embargo, por el momento, se desconocen los factores que regulan dicho fenotipo tumoral, y si su inhibición podría prevenir la metástasis ósea del cáncer de próstata.

Objetivos: Crear un modelo *in vitro* de osteomimetismo tumoral mediante estímulo mecánico en células de cáncer de próstata.

Métodos: Se indujo un estímulo mecánico en las líneas tumorales humanas de cáncer de próstata (PC3 y LNCaP), y de cáncer de colon (HT-29) mediante la técnica descrita como de "paso de

fluido" o *fluid flow*, que representa una forma fisiológica de imitar la presión soportada por células de tumorales durante su crecimiento y diseminación metastásica. Se determinó mediante RT-PCR cuantitativa a tiempo real, la expresión de genes que regulan el tejido óseo.

Resultados: En las líneas tumorales de cáncer de próstata (PC3 y LNCaP) se observó un incremento en la expresión génica de Runx2, osteoprotegerina (OPG), péptido relacionado de la hormona paratiroidea (PTHrP) y su receptor (PTHR), así como de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A). Se observó un resultado opuesto en la línea de cáncer de colon HT-29.

Conclusiones: Las células humanas de cáncer de próstata expresaron genes osteomiméticos en respuesta al estímulo mecánico. Dicha respuesta no se produjo en las células de cáncer de colon. El modelo creado podría ser de utilidad para evaluar sus implicaciones prometastásicas *in vivo* e identificar factores que lo regulan.

La modulación de esta respuesta podría permitir identificar nuevas dianas terapéuticas que eviten la implantación metastásica en el tejido óseo.

18. Posibles factores de riesgo de fractura no contemplados en el FRAX: vitamina D y PTH

Torrea Valdepérez M, Díez Romero P, Carretero Medina L, Sobrino García P, Artacho Rodríguez MA, Fanciulli C, Olmedo Samperio M, Castrillón DJ, Filgueira Rubio JS

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Objetivos: En 2008 la Organización Mundial de la Salud elaboró el FRAX para estimar la probabilidad de fractura a 10 años con unas variables no incluyendo los niveles vitamina D ni los de PTH. Evaluar si los niveles de vitamina D (vitD) y PTH se relacionan con las fracturas y la localización de las mismas.

Métodos: Estudio observacional descriptivo. Se valoran 78 pacientes osteoporóticos, seleccionando 58 que cumplieran los criterios de inclusión. Variables recogidas: edad, peso, talla, sexo, niveles de vitD, PTH, densidad mineral ósea femoral (DMOCF) y vertebral (DMOCL), número de fracturas previas y su localización. Análisis estadístico con SPSS 15.0.

Resultados: Edad media 67,6; 99% mujeres, 1% hombres. Media de vitD 28,46 (máximo 50-mínimo 6,70). Media PTH 79,6 (máximo 259-mínimo 6). DMOCF media -2,3 y DMOCL -2,67. Un 50,9% presentaban fracturas: 18% vertebrales, 32% cadera, 39% muñeca, 10% otras. Diferencias estadísticamente significativas entre niveles de PTH y DMOF ($p = 0,04$), siendo ésta menor a mayores niveles de PTH. Diferencia no observada a nivel lumbar

($p = 0,150$). Asociación significativa entre niveles PTH y fracturas ($p = 0,03$) con mayores valores de PTH en pacientes con fracturas. No diferencias significativas entre los valores de vitD y la DMOCF ni DMOCL, aunque cerca de la significación ($p = 0,83$, $p = 0,62$). No relación entre valores de vitamina D y los pacientes con fracturas ($p = 0,162$). Tampoco se relacionaron estas variables con la localización de las fracturas.

A día de hoy sólo disponemos del FRAX para evaluar el riesgo de fractura (consecuencia más importante de la osteoporosis). Esta herramienta no contempla la PTH y la vitD variables que intervienen en el metabolismo óseo. En nuestro estudio observamos relación entre mayores niveles de PTH y presencia de fracturas, así como entre mayor PTH y menor DMO, lo cual indica que un valor más alto de PTH implica mayor resorción ósea, menor DMO y mayor fragilidad. En cuanto a los valores de vitamina D no se observó asociación con la presencia de fracturas, pero sí se objetivó una probabilidad estadística que se acercaba a la significación, teniendo menor DMO los pacientes con menor nivel de vitamina D.

Conclusiones: El FRAX básico en la evaluación del riesgo de fractura en pacientes osteoporóticos no incluye los niveles de PTH ni vitD. A la vista de nuestro estudio, sería interesante realizar estudios con mayor poder muestral para evaluar su relevancia en el riesgo de fractura con el fin de tomar la mejor actitud terapéutica en dichos pacientes.

PÓSTERS:

SESIÓN 1

1. Diferencias en la respuesta al tratamiento de la osteoporosis con risedronato entre hombres y mujeres

Moro Alvarez MJ¹, Cabello A¹, Angelina M², Asenjo M², Andrade M², Díaz-Curiel M²
 1 Hospital de la Cruz Roja, Madrid; 2 Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Objetivos: Este estudio intenta comparar el impacto de la diferencia de género en la efectividad del tratamiento con risedronato en pacientes con osteoporosis.

Métodos: Estudio retrospectivo y observacional realizado en hombres y mujeres con osteoporosis/osteopenia en un hospital terciario. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con bisfosfonatos y fueron tratados con risedronato 35 mgrs semanales durante un año. Utilizamos el algoritmo FRAX[®] para calcular la probabilidad a 10 años de fractura de cadera y de una fractura osteoporótica mayor (fx vertebral clínica, brazo, cadera u hombro). La densidad mineral ósea (DMO) se valoró con densitómetro de rayos X de doble energía (c.v. *in vivo* 1,2%), en la columna lumbar (L2-L4) (CL), cuello de femur (CF) y femur total (FT) basalmente y al año de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 19 hombres y 36 mujeres. La edad media era de 66,26 años (rango 45-89 años) y 66,33 años (rango 48-84 años) respectivamente. Un 73,7% de los hombres y un 44,4% de las mujeres habían sufrido fracturas previas, siendo las fracturas vertebrales las más frecuentes en ambos grupos.

Ninguno de los hombres había recibido tratamiento previo; mientras que el 22% de las mujeres (8 pacientes) habían tomado raloxifeno. 63,2% de los hombres y 69,4% de las mujeres presentaban osteoporosis en CL, mientras que el 26,3% de los hombres y el 50% de las mujeres lo hacían en CF y 10,5% de los hombres y 19,4% de las mujeres en el FT. El riesgo basal para fractura mayor (FRAX) fue de 7% en hombres y 11,5% en mujeres con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$); para fractura de cadera, el riesgo fue de 3,5% en hombres y 5% en mujeres, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$). Después de 1 año de tratamiento, la DMO aumentó en los hombres un 5% en CL, 0,5% en CF y 2,2% en FT, mientras que en las mujeres este aumento fue de 2,64%, 2,41% y 1,21% respectivamente. El índice FRAX disminuyó para fractura mayor y para fractura de cadera 1,42% y 2,24% respectivamente en hombres, 4,82% y 6,59% respectivamente en mujeres. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones: Aunque el tratamiento con risedronato durante 1 año mejoró la masa ósea y disminuyó el riesgo de fractura en hombres y mujeres, este estudio no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos independiente de su riesgo basal previo con el FRAX. Sin embargo hemos observado una reducción mayor del riesgo de fractura en mujeres. Es posible que una muestra de pacientes más numerosa muestre diferencias claras entre ambos géneros.

2. Prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes que presentan fractura osteoporótica procedentes de nuestra consulta de metabolismo óseo

Pastor Cubillo MD¹, Campos Fernández C¹, Rueda Cid A¹, González-Cruz Cervellera M¹, Beltrán Catalán E², Calvo Catalá J²

1 Consorcio Hospital General Universitario de Valencia; 2 Seguridad y eficacia de PTH 1-84. Estudio observacional y retrospectivo. Valencia

El déficit de vitamina D constituye un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y secundariamente de fracturas, evidenciado en múltiples estudios que sugieren que el riesgo de caídas y fracturas es menor cuando las cifras de vitamina D son las adecuadas.

El valor óptimo de calcidiol sérico no está definido. Recientemente se han modificado los parámetros: hablamos de deficiencia <20 ng/ml, e insuficiencia si es inferior a 30 ng/ml, basado en estudios que demuestran que por debajo de este nivel se produce un aumento de la PTH o hiperparatiroidismo secundario.

Objetivos: Valorar la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de 25 hidroxivitamina D3 en pacientes con antecedente de fractura osteoporótica procedentes de nuestra consulta de Metabolismo Óseo.

Métodos: Se valoró la 25 hidroxivitamina D3 en 278 pacientes (23 hombres y 255 mujeres) procedentes de nuestra consulta de Metabolismo Óseo en la ciudad de Valencia. La 25 hidroxivitamina D3 se cuantificó por radioinmunoanálisis. Se recogió la toma de calcio y vitamina D y demás tratamientos de osteoporosis, la edad, el sexo, la fecha de extracción del análisis, las cifras de calcio en sangre y orina de 24 h, de PTH, de fosfatasa alcalina, de FATR, osteocalcina, y CTX y si habían presentado fracturas osteoporóticas.

Resultados: De los 278 pacientes estudiados, 44 presentaban antecedente de fractura osteoporótica (15,82%) y 27 de ellos (61,36%), presentaba deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

Discusión: Se observa una elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en el grupo de pacientes diagnosticados de fractura osteoporótica en nuestra consulta reumatológica en Valencia.

Conclusiones: Consideramos indispensable alcanzar niveles óptimos de vitamina D en la población, lo que conseguiremos con medidas higiénico-dietéticas adecuadas, además de suplementos por parte del médico de familia o reumatólogo cuando así se considere oportuno.

3. Variaciones estacionales de la vitamina D en mujeres con fibromialgia

Valero Díaz de Lamadrid C, Mateo Chaparro F, Olmos Martínez JM, Casanueva Fernández B, Hernández Hernández JL, González Macías J

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria)

La fibromialgia (FM) se ha relacionado con el desarrollo de hipovitaminosis D. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento se han llevado a cabo en un número de pacientes reducido, y no han analizado las variaciones estacionales en los niveles de 25OHD.

Objetivos: Conocer los niveles de 25OHD y sus variaciones estacionales en las mujeres con FM.

Métodos: Se estudiaron 205 pacientes con FM y 205 controles sanas durante el periodo de noviembre 2007-diciembre 2010. Las pacientes se reclutaron de una consulta especializada en la atención a enfermas con FM, donde habían sido diagnosticadas según los criterios del ACR. El grupo control estuvo formado por mujeres emparejadas con las pacientes por edad y momento de inclusión en el estudio; se reclutaron de un Centro de Salud (Camargo, Cantabria). Se recogieron variables epidemiológicas y clínicas. Se determinaron la 25OHD (ng/ml) y la PTH-i (pg/ml) por electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics). Todas las participantes dieron el consentimiento informado.

Resultados: La media de edad fue de 51±9 años en ambos grupos. Dos tercios de las mujeres eran postmenopáusicas. Aunque los valores de 25OHD fueron similares considerados globalmente (23,0±9,5 ng/ml en las mujeres con FM y 24,1±9,6 ng/ml en las controles; ns), su comportamiento estacional fue diferente. En el tercer trimestre (julio-septiembre) las pacientes presentaron valores más bajos que las controles (23,2±7,3 ng/ml frente a 26,9±9,7 ng/ml; $p=0,03$). No hubo diferencias el resto del año. En los niveles de PTH-i no se observaron diferencias estacionales, pero la media global fue ligeramente superior en el grupo con FM (51 pg/ml vs. 48 pg/ml; $p=0,03$). El porcentaje de mujeres con vida sedentaria fue mayor en las mujeres con FM (18% frente a 2%; $p<0,05$).

Discusión: No hemos observado en las pacientes con FM un aumento de 25OHD los meses de verano, lo que parece indicar que su exposición al sol durante estos meses es inferior a la habitual. Probablemente guarde relación con el hecho, también observado en nuestras pacientes, de que su estilo de vida es más sedentario. Cabe especular con la posibilidad de que, dada la mayor concienciación que suelen tener respecto al seguimiento de formas de vida saludables, adopten actitudes de mayor protección frente a las radiaciones solares.

Conclusiones: Las pacientes con FM no presentan variaciones estacionales de la 25OHD, tal vez por menor exposición al sol.

4. Papel del óxido nítrico como mediador del descenso de la producción de esclerostina en respuesta a la carga mecánica

Delgado Calle J¹, Arozamena J¹, Pérez Nuñez I¹, Garcés C¹, Pérez Aguilar MD¹, Klein Nulend J², Riancho Moral JA¹

¹ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Universidad de Cantabria-IFIMAV (Cantabria); ² ACTA-Instituto MOVE-Universidad de Ámsterdam

Objetivos: El hueso tiene la habilidad de adaptar su forma y estructura en función de los estímulos mecánicos que recibe. Esta respuesta está caracterizada por un descenso en los niveles de esclerostina. Los factores responsables de la disminución en la producción de esclerostina no se conocen con certeza. El objetivo de este estudio fue explorar el papel del óxido nítrico como mediador en la represión de la síntesis de esclerostina.

Métodos: Se indujo la expresión de SOST (gen que codifica la esclerostina) en células osteoblásticas (HOS-TE85) mediante el tratamiento con un agente desmetilante. Tras la desmetilación, se analizó la expresión de SOST y RANKL mediante RT-PCR cuantitativa (qPCR), en presencia o ausencia de un donador de óxido nítrico (SNAP) durante 1h. También se estudió la expresión de SOST (qPCR) y la síntesis de esclerostina (inmunohistoquímica)

en fragmentos de hueso humano cultivados *ex vivo*, en presencia o ausencia de SNAP durante 24 h.

Resultados: SNAP redujo significativamente la expresión de SOST (Control: $0,0052 \pm 0,0009$ vs. SNAP: $0,0032 \pm 0,0008$; $p < 0,01$). El efecto fue dosis dependiente y la viabilidad celular no se vio comprometida. La expresión de RANKL (CTL: $0,0048 \pm 0,0008$ vs. SNAP: $0,0043 \pm 0,0009$) no se vio alterada, sugiriendo un efecto específico sobre los niveles de SOST. Al igual que lo observado en los cultivos celulares, la expresión de SOST se vio marcadamente reducida en los fragmentos óseos cultivados en presencia del donador de óxido nítrico ($62 \pm 15\%$ respecto al control; $p < 0,01$). Asimismo, encontramos que el tratamiento provocó una reducción del 12% ($p = 0,03$) en el número de lagunas osteocíticas positivas para esclerostina.

Conclusiones: Estos resultados demuestran que los mecanismos dependientes de óxido nítrico modulan negativamente la transcripción y síntesis proteica de la esclerostina. Además, suponen la primera evidencia directa de que el óxido nítrico participa en el mecanismo de adaptación mecánica del hueso humano. *Sufragado con becas FIS 09/00539 y Beca FEIOMM 2011. Jesús Delgado-Calle tiene una beca IFIMAV.*

5. Perfil cardiometabólico adverso en mujeres con sarcopenia

García Martín A, Reyes García R, Rozas Moreno P, Luque Fernández I, Ávila Rubio V, Muñoz Torres M

Hospital Comarcal del Noroeste (Murcia); Hospital Universitario San Cecilio (Granada)

Objetivos: La sarcopenia es una entidad con consecuencias a nivel cardiometabólico según recientes estudios.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la relación entre masa muscular y parámetros de riesgo cardiometabólico en mujeres postmenopáusicas y analizar su evolución al año de seguimiento.

Métodos: Estudio observacional con seguimiento a un año de una cohorte de 100 mujeres postmenopáusicas. Se recogieron datos epidemiológicos e historia clínica, exploración física, parámetros bioquímicos básicos y perfil lipídico. La masa muscular esquelética fue estimada mediante bioimpedanciometría eléctrica (Tanita BC418[®]) y expresada como índice de masa muscular esquelética (SMI). Se siguieron los criterios establecidos por Janssen (2002) para la definición de sarcopenia.

Resultados: Existió una alta prevalencia de obesidad en mujeres con sarcopenia frente a mujeres sin sarcopenia ($47,3\%$ vs. $2,3\%$,

$p < 0,001$). Del mismo modo, en el grupo con sarcopenia hubo mayor porcentaje de mujeres con glucemia basal alterada (20% vs. 0% , $p < 0,001$), perímetro de cintura > 88 cm ($87,3\%$ vs. $27,3\%$, $p < 0,001$), hipertrigliceridemia ($21,8\%$ vs. $6,8\%$, $p = 0,039$) y HDL-colesterol bajo ($32,7\%$ vs. $6,8\%$, $p = 0,002$). Estos parámetros se correlacionaron negativamente con el SMI en la muestra total. En el modelo de regresión logística ajustado por edad y masa grasa, el índice de masa corporal (OR=1,6, 95% CI 1,13-2,78, $p = 0,009$) y el perímetro de cintura (OR=1,1, 95% CI 1,01-1,2, $p = 0,036$) constituyeron factores de riesgo para presentar sarcopenia. A los 12 meses del seguimiento, se observó un descenso significativo del SMI ($27,2 \pm 2,3$ vs. $26,9 \pm 2,3$ %, $p = 0,019$) y masa muscular ($43,3 \pm 4,1$ vs. $42,8 \pm 4,2$ kg, $p = 0,011$) mientras que hubo un incremento significativo del porcentaje de grasa corporal ($36,8 \pm 6,4$ vs. $37,6 \pm 6,3\%$, $p = 0,007$) y la glucemia basal ($87,5 \pm 17,3$ vs. $91,4 \pm 22,9$ mg/dl, $p = 0,005$). No encontramos factores predictores basales de los cambios producidos al año.

Conclusiones: El incremento y la redistribución de la grasa corporal constituyen el principal factor asociado a baja masa muscular en las mujeres postmenopáusicas de nuestro estudio. La disminución de la masa muscular se relaciona con un perfil cardiometabólico adverso.

6. Los pacientes jóvenes con déficit de hormona de crecimiento presentan densidad mineral ósea reducida en columna lumbar y cuello femoral a pesar de 5 años de tratamiento sustitutivo

Romero Muñoz M¹, Varsavsky M¹, Tenorio Jiménez C¹, Luna del Castillo JD², Muñoz Torres M¹, Torres Vela E¹

¹ Hospital Universitario San Cecilio (Granada); ² Universidad de Granada

Objetivos: Los pacientes adultos con déficit de GH (DGH) presentan menor densidad mineral ósea (DMO) y mayor riesgo de fracturas que la población general. La alteración es más marcada en los pacientes < 30 años, intermedia en edades entre 30-45 años; siendo DMO normal en pacientes $> 55-60$ años. Se ha demostrado el beneficio del tratamiento sustitutivo hasta un máximo de 15 años. El objetivo del estudio es comparar pacientes tras 5 años de tratamiento con controles sanos, diferenciando entre jóvenes y mayores.

Métodos: 39 pacientes (25 mujeres, 14 hombres; 14 inicio en infancia, edad $37,3 \pm 12,9$ años, con DGH tratados con rhGH. Estudio longitudinal, retrospectivo, se evaluó DMO en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) basal y anualmente durante los primeros 5 años de tratamiento (análisis de medidas repetidas mediante el modelo lineal general), tras lo que se realiza un estudio de casos y controles anidado comparando 33 pacientes con 108 controles de similar edad y sexo (t de Student para muestras independientes y análisis de la covarianza).

Resultados: Tras 5 años de tratamiento, aumenta un $4,4\%$ la masa ósea en cadera total ($p = 0,025$), y se mantiene en columna

lumbar ($p = 0,150$) y cuello femoral ($p = 0,197$). En cuello femoral mejoran t ($-0,81 \pm 0,99$, $p = 0,008$) y z-score ($-0,28 \pm 0,98$, $p = 0,006$), al igual que en cadera total: t ($-0,72 \pm 1,03$, $p = 0,002$) y z ($-0,31 \pm 0,97$, $p < 0,001$); z lumbar aumenta significativamente ($-1,14 \pm 1,16$, $p = 0,004$). En el análisis multivariante, el mayor aumento de masa ósea en CL ($p = 0,009$) y CT ($p = 0,003$) se observó en los pacientes con osteopenia/osteoporosis basal; la evolución fue similar en pacientes jóvenes y mayores. Los casos presentaban DMO lumbar menor que los controles ($0,883 \pm 0,023$ vs. $0,956 \pm 0,014$ g/cm², $p = 0,004$), y similar en cuello femoral ($p = 0,065$) y cadera total ($p = 0,784$); al ajustar por edad, altura e índice de masa corporal, los casos presentaban además menor t ($p = 0,001$) y z-score ($p = 0,021$) en cuello femoral. Los pacientes jóvenes ($n = 16$, edad $31,5 \pm 6,8$ años) presentaban DMO lumbar ($0,915 \pm 0,032$ vs. $1,035 \pm 0,018$ g/cm², $p = 0,037$) y en cuello femoral ($0,790 \pm 0,034$ vs. $0,878 \pm 0,019$ g/cm², $p = 0,032$) claramente menor en los controles; sin embargo los pacientes mayores ($n = 17$), sólo presentaron una disminución, en menor grado, de DMO lumbar ($0,864 \pm 0,030$ vs. $0,897 \pm 0,015$ g/cm², $p = 0,034$), sin diferencias en el resto de parámetros estudiados (incluidos t y z-score lumbar).

Conclusiones: El tratamiento con GH durante 5 años aumenta la DMO en cadera total y la mantiene en columna lumbar y cuello femoral. La alteración es más marcada en pacientes jóvenes, en los que la DMO en columna lumbar y cuello femoral sigue siendo menor que en la población sana a pesar de 5 años de tratamiento, mientras que en los mayores sólo estaba discretamente disminuida en columna lumbar.

7. Marcadores de remodelado óseo en el estudio de las metástasis óseas en un modelo de cáncer de próstata en ratón con y sin tratamiento con ácido zoledrónico

Martín-Fernández M¹, Valencia K², Zanduetta C², Martínez-Canarias S², Quicíos C¹, González-Enguita C¹, Lecanda F¹. De la Piedra Gordo C¹

¹ Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Madrid; ² Centro de Investigación Médica Aplicada (Navarra)

Objetivos: El esqueleto representa un sitio preferente de metástasis en una variedad de tumores sólidos. Uno de los más frecuentes es el cáncer de próstata (65-75%). Las metástasis óseas producen alteraciones en el grado de remodelado del hueso y con ello un aumento de los niveles de los marcadores de remodelado óseo. En la actualidad se usan bifosfonatos, inhibidores de la actividad osteoclastica, en el tratamiento de pacientes con metástasis óseas. Uno de los más usados es el ácido zoledrónico (AZ). El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la sensibilidad de los marcadores de remodelado óseo en el desarrollo de lesiones osteolíticas en un modelo murino de cáncer de próstata con y sin tratamiento con AZ.

Métodos: Se utilizaron 48 ratones atímicos desnudos. Se les inyectaron en la tibia células procedentes de cáncer de próstata humano (PC-3M) transducidas con el gen de la luciferasa. Los ratones se dividieron en dos grupos de 24 animales, uno de los cuales fue tratado con una dosis única de 70 µg/kg de AZ, y el otro se mantuvo sin tratamiento. Doce animales de cada grupo

fueron sacrificados 28 y 38 días postinoculación. La carga tumoral se analizó por bioluminiscencia y las lesiones osteolíticas por rayos X. Se determinaron en suero los marcadores de formación ósea, BGP y PINP y de resorción, beta-CTX y FTR5b, mediante ELISA específicos de ratón.

Resultados: La carga tumoral aumentó con el tiempo. Sin embargo, no se detectaron diferencias en cuanto a la carga tumoral entre los días 28 y 38. El tratamiento con AZ produjo un menor incremento de la bioluminiscencia, con respecto al grupo tumoral no tratado. Los rayos X mostraron un aumento significativo del área de las metástasis en el grupo no tratado. El tratamiento con AZ evitó parcialmente el aumento del área de las lesiones. Los niveles de los marcadores de formación PINP y BGP fueron significativamente menores ($p < 0,05$) en el grupo tratado con AZ con respecto a los ratones no tratados. Los niveles de los marcadores de resorción beta-CTX y FTR5b fueron significativamente menores ($p < 0,05$) en el grupo tratado con respecto al no tratado. El análisis comparativo de los datos mostró una correlación positiva del área de lesiones óseas (rayos X) y de la carga tumoral (bioluminiscencia) con los marcadores de remodelado BGP ($p < 0,05$) y FTR5b ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente).

Conclusiones: Este estudio sugiere la validez de los marcadores de remodelado para la monitorización del grado de osteolisis durante la enfermedad y su tratamiento con AZ.

Proyecto financiado por la Asociación Española de Urología.

8. Cómo detectamos la osteoporosis

Roig Vilaseca D, Cerdà Gabaroi D, Reina Sanz D, González Cabanas M, García Díaz S, Figuls Poch R, Corominas Macías H

Hospital Sant Joan Despi Moisès Broggi (Barcelona)

Las consultas de Reumatología valoran de forma habitual pacientes con osteoporosis, ya sea porque han sido remitidos desde otros Servicios, o porque se diagnostican en la propia consulta.

Objetivos: Conocer las vías por las que se identifican pacientes con osteoporosis en una consulta de Reumatología extrahospitalaria.

Métodos: Se han revisado los registros de una base de datos con 15.824 pacientes que han acudido a una consulta de Reumatología extrahospitalaria. De todos ellos, 2.918 disponen de una densitometría ósea (DO).

Se recogieron el motivo de derivación a la consulta de Reumatología, el motivo por el que se indicó la DO, y qué especialista la solicitó. Asimismo, se recogió el sexo, la edad en el momento de la primera DO, y el diagnóstico densitométrico según los criterios de la OMS.

Se ha realizado un estudio descriptivo de los casos.

Resultados: Se han incluido en la muestra 2.918 pacientes, de los cuales 2.529 (86,7%) eran mujeres.

La mayor parte de las DO fueron indicadas por reumatólogos: 1.737 (59,5% del total, edad media 63,4±11,1 años, 1.458 mujeres [83,9%]). Los motivos de indicación más frecuente fueron la presencia de una fractura osteoporótica (425 casos, 24,5%), el tratamiento con corticoides (387, 22,3%) y la menopausia precoz o la amenorrea (263, 15,1%). El motivo por el cual estos pacientes habían llegado a la consulta de Reumatología fueron las algias en 597 casos (34,4%), la sospecha de enfermedad inflamatoria arti-

cular (347 casos, 20,0%) y el diagnóstico de osteoporosis previa (201, 11,6%). Se diagnosticó osteoporosis en 537 pacientes (30,9%) y osteopenia en 812 (46,7%).

Los médicos de familia indicaron DO a 437 pacientes (15,0% del total, edad media 59,4±9,9 años, 385 mujeres [88,1%]). Los motivos de indicación más frecuentes fueron la existencia de algias (en 153 casos, 35,0%), la presencia de una fractura osteoporótica (68 casos, 15,6%) y la sospecha radiológica de osteoporosis (33 casos, 7,6%). El motivo por el que fueron derivados a Reumatología fue el diagnóstico de baja masa ósea (240 casos, 54,9%) y la presencia de algias locales o generales (113, 25,9%). De todos los casos, 177 tenían osteoporosis (40,5%), 205 osteopenia (46,9%) y 55 una masa ósea normal (12,6%).

85 pacientes fueron remitidos por traumatólogos (2,9%, edad media 59,4±9,1 años, 74 mujeres [87,1%]). Se indicó DO por algias en 44 casos (51,8%) y por fractura osteoporótica en 11 casos (12,9%). Los motivos de derivación fueron baja masa ósea en 42 casos (49,4%) y algias en 28 casos (32,9%). 28 (32,9%) pacientes tenían osteoporosis, y 40 (47,1%) osteopenia.

Los ginecólogos derivaron 227 mujeres (7,8% del total, edad media 54,5±6,6 años). El motivo de realizar la DO más frecuente fue la menopausia (84 mujeres, 37%), seguido de las algias (49, 21,6%). Los motivos de consulta a Reumatología fueron la baja masa ósea (112 mujeres, 49,3%) y las algias (72 mujeres, 31,7%). 78 mujeres tenían osteoporosis (34,4%) y 103 osteoporosis (45,4%).

Conclusiones: Existen diferencias importantes en los motivos de indicación de DO entre los reumatólogos y otros especialistas. Por los resultados del estudio, parece existir una falta de conocimiento importante en los factores de riesgo de osteoporosis entre los especialistas no reumatólogos.

9. Densidad mineral ósea y síndrome de Down en el adulto

De Miguel Buckley R, García Martínez C, Costa Segovia R, Castañeda Sanz S, Moldenhauer Díaz F

Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Objetivos: El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente en nacidos vivos. Su esperanza de vida es cada vez mayor, por lo que es importante el estudio de estos pacientes al llegar a adultos. Existen pocos estudios que hayan evaluado el metabolismo y la densidad mineral ósea (DMO) en estos pacientes. Por todo esto, hemos diseñado un estudio descriptivo retrospectivo sobre el estado de la DMO en una cohorte de adultos con SD y analizado los factores clínico-epidemiológicos asociados.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 104 pacientes con SD, a los que se analizó la situación nutricional, hormonal y masa ósea con parámetros analíticos y densitométricos. La DMO se determinó mediante densitómetro dual de rayos X (DXA, Hologic QDR 4500 Elite) en fémur (F) y columna lumbar (CL). Se definió osteoporosis (OP) como T-score < -2,5 y osteopenia como T-score entre -1 y -2,5.

Resultados: La edad media fue 32,7 años (rango: 15-62), 50% hombres, con un peso medio de 61,3 kg (r: 39-95,5), talla 148,4 cm (r: 128-177), IMC 27,95 Kg/m², siendo obesos el 30%. El nivel medio de vitamina D (Vit D) fue 25,4 ng/ml, presentando un

déficit de Vit D (<20 ng/ml) el 36,5%, con un 5,8% de hiperparatiroidismo secundario. Los niveles de *betacrosslaps* estaban elevados en el 32,5%, con fosfatasa alcalina normal en el 99%. Los niveles de estrógenos estaban disminuidos en el 10,6% de mujeres. Ninguno de los pacientes del estudio fumaba.

La DMO era adecuada a su edad y sexo en un 93% en F y en el 65% en CL. Según criterios densitométricos (T-score) podemos calificar de OP-F al 2,9%, con un 35% de osteopenia, y de OP-CL al 22%, con un 48% de osteopenia. La asociación entre OP en CL y F fue significativa ($p < 0,001$). La OP y la osteopenia, tanto lumbar como femoral, se correlacionaron con la menopausia ($p < 0,016-0,030$) y el hipostrogenismo ($p < 0,023-0,038$). No encontramos asociación entre niveles de Vit D, *betacrosslaps*, peso ni sexo con la OP, aunque se apreció una ligera tendencia a tener baja DMO con la edad y el sexo masculino.

Conclusiones: En nuestra serie hemos detectado una prevalencia de baja masa ósea en adultos con SD comparable a la de mujeres españolas entre 60 y 69 años. El perfil de riesgo de estos casos es similar al de otros pacientes con OP, destacando cierta preferencia por el sexo masculino. Nuestro estudio preliminar plantea algunas incógnitas y abre vías para investigar la existencia de factores biomecánicos, hormonales o genéticos que pudieran diferenciar la patología ósea del SD de la que presenta la población general.

10. Osteomalacia hipofosfatémica inducida por tenofovir en pacientes VIH
Mateo Soria L¹, Holgado Pérez S¹, Mariñoso L², Pérez Andrés R¹, Bonjoch A¹,
Martínez Morillo M¹, Grados D¹, Tejera B¹, Olivé Marqués A³, Riberos A¹
*1 Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona; 2 Hospital del Mar. Barcelona;
3 Barcelona*

Objetivos: El tratamiento antirretroviral ha cambiado el pronóstico vital de los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, la iatrogenia inducida por estos agentes no es despreciable. El reumatólogo, además de conocer las manifestaciones musculoesqueléticas asociadas al VIH, debe tener presente los efectos secundarios de algunos agentes. Presentar un grupo de pacientes con VIH que dentro de su esquema terapéutico recibían tenofovir y que desarrollaron una osteomalacia hipofosfatémica.

Métodos: Se describen 4 casos de enfermos VIH tratados con tenofovir que consultaron a Reumatología entre febrero y junio de 2011 por dolores óseos incapacitantes, procedentes de la Sección de VIH de un hospital universitario. Se presentan sus manifestaciones clínicas, estudios analíticos y de imagen, así como el resultado de la biopsia ósea realizada en 3 de los casos, tras marcaje con tetraciclinas.

Resultados: Los enfermos eran 2 varones y 2 mujeres, con media de edad de 48,2 años y duración media de la infección por VIH de 20,2 años. Todos ellos recibían tenofovir en terapia combina-

da, con una duración media de 7 años. Consultaron por desarrollo insidioso de dolores óseos, de ritmo creciente hasta hacerse incapacitantes, con dificultad para la deambulacion (duración media de los síntomas de 14 meses). En todos los casos destacó marcada hipofosfatemia, junto a elevación de las fosfatasas alcalinas (FA) y déficit de vitamina D. La gammagrafía ósea y resonancia magnética demostraron múltiples fracturas por insuficiencia. El estudio histopatológico del cilindro óseo mostró aumento de la formación ósea, donde la mayor parte de las superficies óseas estaban recubiertas por ribetes de osteoide aumentados de espesor (más de 5 laminillas) y de tipo laminar. Se observaban escasos osteoblastos y la reabsorción se hallaba disminuida, sin presencia de osteoclastos. El diagnóstico fue de osteomalacia. Desde la sospecha diagnóstica de osteomalacia por tenofovir, se retiró el fármaco en los 4 enfermos y se inició tratamiento con vitamina D y suplementos orales de calcio. A las pocas semanas del inicio del tratamiento se observó progresiva resolución de los dolores óseos (entre 6-8 semanas) y normalización de la marcha sin apoyo. Paralelamente, a las 8-12 semanas se observó normalización de los valores séricos de P, Ca, FA y vitamina D.

Conclusiones: Se debe mantener un alto índice de sospecha de osteomalacia en los pacientes con VIH en tratamiento con tenofovir ante la aparición de dolores óseos persistentes y marcha dificultosa. Se debería monitorizar los valores de P sérico en el control de estos enfermos, para evitar el desarrollo de fracturas por osteomalacia.

11. Las cascadas de señalización Wnt y su implicación en la osteogénesis
Fernández-Murga Chavanne ML, Noguera R, Rubio E, García Pérez MA, Aliaga R, Cano Sánchez A

FISABIO. Universidad de Valencia

Objetivos: Las vías Wnt consisten en una serie de proteínas secretadas que regulan una compleja red de señales intracelulares que en combinación con otros factores pueden estimular la osteogénesis o bien inhibirla. El ranelato de estroncio (SrRn) parece que modula procesos fisiológicos de formación ósea, posiblemente actuando sobre cascadas de señalización específicas, como la vía Wnt y sus antagonistas, esclerostina (SOST) y DKK1. Los objetivos de este estudio fueron determinar los efectos de la exposición de SrRn sobre la vía de señalización Wnt en dos modelos experimentales: ratas ooforectomizadas (Ovx) osteoporóticas y cultivos celulares de pre-osteoblastos (PreOB).

Métodos: En ratas controles, Ovx tratadas o no con SrRn, se realizaron estudios de inmunohistoquímica (IMH) en vértebras y huesos largos, densitometría ósea (DMO), detección de Sr en diferentes órganos usando ICP-masa y análisis de marcadores óseos. Cultivos de PreOB fueron expuestos a SrRn y CaCl₂, durante diferentes tiempos. Se determinó actividad de la fosfatasa alcalina, osteocalcina y mineralización. Se estudió β -catenina mediante inmunofluorescencia (IF) y *western blot* y la expresión génica de marcadores específicos de moléculas implicadas en la vía Wnt.

Resultados: Estudios de IMH muestran una recuperación ósea en ratas Ovx osteoporóticas con SrRn, la detección de los antagonistas SOST y Dkk-1, mostraron un patrón de positividad muy diferente. Las DMO, indican una importante mejoría en las ratas

Ovx con SrRn respecto a los controles. Por ICP-masa detectamos presencia de Sr en corazón, riñón, hígado y cerebro, además de tejido óseo en los animales tratados con SrRn, en los controles el Sr está por debajo de lo mínimo detectable. Estamos haciendo estudios del efecto del Sr en tipos celulares diferentes a OB. PreOB expuestos a SrRn mostraron una disminución de la fracción de β -catenina fosforilada a partir de 15 min de estímulo pero no a tiempos prolongados (3-21 días). Análisis de IF y WB de la localización de β -catenina demostró una reducción significativa en el citosol y un incremento de la nuclear. Efecto que no fue observado por sales de Ca⁺⁺. Estudios de expresión génica demostraron un incremento de Wnt1 y del correceptor LRP5, una disminución de Frizzled 2 y 9 y de axina-2, no detectamos expresión de SOST ni Dkk1. Estudios de flujo de Ca⁺⁺ intracelular demostraron que el SrRn provoca una disminución de este catión en el citoplasma de OB en paralelo no observamos cambios en la expresión génica de NFAT pero sí translocación nuclear.

Conclusiones: Nuestros estudios sobre las vías Wnt nos revelan que juegan un papel clave en la diferenciación celular de PreOB y en la osteogénesis. Nuestros resultados recientes nos revelan que probablemente dos de las vías estarían activándose por SrRn pero no por sales de calcio: la vía canónica β -catenina y la Wnt/PLP, donde el ligando principal es Wnt1. La vía no canónica Wnt/Ca dependiente también se veía afectada, sin embargo, no observamos cambios en la expresión de NFAT. La focalización de las vías de señalización mediada por Wnt ofrece una emocionante oportunidad para desarrollar nuevos agentes anabólicos óseos para el tratamiento de la osteoporosis y los trastornos de la masa ósea. *Trabajo patrocinado por el Instituto Carlos III (FIS06/154, PS09/00184, PS09/01687).*

12. Correlación entre eventos relacionados con la enfermedad y marcadores de remodelado óseo en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas

Martín-Fernández M¹, Bellmunt J², Gómez Caamaño A³, Ribal MJ⁴, Vázquez F⁵, Anido U⁶, Solsona E⁷, Samper P⁸, Esteban E⁹, Morote J⁹, De La Piedra Gordo C¹
1 Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Madrid; 2 Hospital del Mar. Barcelona; 3 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (A Coruña); 4 Hospital Clínic. Barcelona; 5 Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada; 6 Instituto Valenciano de Oncología. Valencia; 7 Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid; 8 Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo; 9 Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona

La presencia de metástasis óseas (MO) altera el remodelado óseo. Debido a ello, los niveles de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO) podrían correlacionarse con el número de eventos relacionados con el esqueleto (EREs), progresión de la enfermedad y muerte. El objetivo de este trabajo es estudiar la posible correlación entre MRO, progresión de la enfermedad, ERES y muerte, en pacientes con cáncer de próstata (CaP) y MO tratados con ácido zoledrónico (ZA).

Métodos: Se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico de ámbito nacional. Se incluyeron 95 pacientes con CaP y MO, con una media de edad de 72,1 años y no tratados anteriormente con bifosfonatos. El tiempo medio desde el diagnóstico del tumor hasta el comienzo de estudio fue de 10,1

meses. Como marcadores de remodelado óseo se estudiaron el isómero β del telopeptido carboxiterminal del colágeno I (β -CTX) y la fosfatasa alcalina ósea (FAO) por ELISA (IDS, UK), y el propéptido amino terminal del procologeno I (PINP) mediante un ensayo automático por electroquimioluminiscencia (Elecys, Roche). Los marcadores fueron determinados en condiciones basales (V0) y cada tres meses de tratamiento hasta el mes 18 (V6). Todos los pacientes comenzaron el tratamiento con ZA, 4 mg cada 3-4 semanas, en el momento de la visita 0.

Resultados: Al comienzo del estudio presentaban valores anormalmente elevados de los marcadores: 47,8% β -CTX, 74,8% FAO y 58,9% PINP, indicando que la FAO es el marcador más sensible de los tres estudiados para detectar la presencia de metástasis óseas. Tras 6 meses de tratamiento presentaban niveles elevados: 30,2% β -CTX, 54,4% FAO y 31,6% PINP. Los niveles normalizados permanecieron estables desde la visita 4 (12 meses) hasta los 18 meses de seguimiento. El descenso desde el valor basal hasta el mes 3 en los niveles de FAO se correlacionó con un menor riesgo de muerte (P=0,0219) (análisis por regresión de Cox).

Conclusiones: Es frecuente observar una elevación de los niveles de los marcadores de remodelado óseo en los pacientes con CaP y MO, que disminuye significativamente tras el tratamiento con ZA. Se observa una asociación significativa entre la elevación de los niveles de FAO y la aparición de la muerte en el seguimiento de la enfermedad.

13. Efecto regenerativo de la inyección intrarticular de plasma enriquecido con plaquetas PRP en la osteocondritis experimental

Cervero Suárez J¹, Benito González L², De Pedro Moro JA³, Collía Martín F², Pérez Caballer A³, Del Pino Montes J², Collía Fernández F²

1 Hospital San Agustín. Avilés (Asturias); 2 Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca; 3 Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid

Objetivos: La degeneración del cartilago articular asociada a traumatismos y envejecimiento originan con frecuencia lesiones crónicas, debidas en parte al escaso potencial regenerativo del tejido cartilaginoso. Estas lesiones osteocondróticas tienen una gran importancia clínica y social. Al objeto de tratar estas lesiones se han diseñado diversas estrategias terapéuticas que incluyen biomateriales, factores de crecimiento, células madres y productos derivados de las plaquetas.

Métodos: En nuestro trabajo se utilizaron conejos New Zealand (n=12). A seis animales se les practicó bajo anestesia general y en condiciones estériles una incisión medial en la rodilla. Posteriormente, mediante una incisión parapatelar externa, se accedió a la cavidad articular. Se retiró la grasa de Hoffa para tener un mejor acceso a los cóndilos femorales. En cada uno de los cóndilos se realizó una lesión osteocondral, mediante un punzón quirúrgico, de 1 mm. de diámetro y 2 mm de profundidad. Una vez practicada la lesión, se procedió al cierre de la articulación mediante puntos de

sutura. Una vez cerrada la articulación se rellenó la misma con suero fisiológico, constituyendo estos animales el grupo control, 3 animales fueron sacrificados a las 2 semanas y otros tres a las 4 semanas. A los otros seis animales se les realizó el mismo protocolo quirúrgico, pero el relleno articular se realizó con plasma enriquecido con factores de crecimiento plaquetario obtenidos por centrifugación a partir de sangre del mismo conejo, estos animales fueron sacrificados a las 2 (n=3) y 4 (n=3) semanas. Se obtuvieron muestras que incluían la lesión que fueron fijadas en formaldehído al 10%, decalcificadas, incluidas en parafina y cortadas a 10 micras. Las secciones obtenidas se tiñeron con Hematoxilina/Eosina y fueron examinadas según la escala de O' Driscoll¹, que incluye, la naturaleza del tejido predominante en la lesión, regularidad de la superficie, integridad estructural, vinculación al cartilago adyacente y nivel de la superficie del tejido formado.

Resultados: La principal diferencia entre el grupo control y el experimental residió en la naturaleza del tejido predominante en la lesión, mesénquima, en el grupo control y tejido cartilaginoso en el grupo experimental.

Conclusiones: El relleno articular con plasma enriquecido con plaquetas, potencia hasta las cuatro semanas la regeneración del cartilago articular en lesiones osteocondróticas experimentales en conejos. 1. O Driscoll SW et al. J Bone and Joint Surg. Vol 681017-1035, 1986.

14. Umbrales de FRAX para indicación de densitometría y tratamiento según el modelo FRIDEX con datos reales de fractura a 10 años en población española

Casado Burgos E¹, Azagra R², Encabo G³, Martín-Sánchez JC⁴, Aguyé A⁵, Zwart M⁶, López-Expósito F⁷, Roca G⁸, Pujol-Salud J⁹, Güell S¹⁰

1 Hospital Parc Taulí de Sabadell (Barcelona); 2 EAP Badia del Vallés (Barcelona); 3 Hospital Universitario Vall d' Hebron. Barcelona; 4 UIC Sant Cugat. Barcelona; 5 EAP Granollers Centre. Barcelona; 6. EAP Girona; 7 EAP Bon Pastor. Barcelona; 8 EAP Sant Llúzer de Terrassa (Barcelona); 10 EAP Montcada (Barcelona)

Objetivos: Desarrollar un modelo de predicción de fractura osteoporótica ajustado a la realidad a partir del cálculo de riesgo de fractura con la herramienta FRAX[®] en una cohorte de mujeres seguidas durante 10 años, que nos permita establecer unos umbrales de indicación de densitometría (DXA) y de tratamiento (modelo FRIDEX).

Métodos: Estudio longitudinal multicéntrico. Se seleccionaron las mujeres de 40-90 años procedentes de la cohorte FRIDEX (35.000 personas del área de Barcelona de las que se dispone de al menos una DXA y un cuestionario extenso de factores de riesgo de fractura), que se pudieron seguir durante 10 años y que durante este tiempo no hubieran recibido tratamiento para la osteoporosis (excepto calcio y vitamina D). Se registraron las fracturas osteoporóticas, entre ellas las principales según FRAX[®] (vertebral, cadera, húmero, radio) que habían aparecido durante el seguimiento, contabilizando únicamente las fracturas contrastadas en los registros electrónicos o informes clínicos. A partir de la herramienta FRAX[®] se realizó el cálculo de fractura principal para población española con y sin introducir el valor de la DXA. Se calculó el AUC-ROC (Area Under Curve Receiver Operating Characteristic) tanto de la DXA como del riesgo de fractura principal según FRAX, para determinar qué valores de riesgo son los ideales a la hora de indicar una densitometría o de establecer un tratamiento.

Resultados: Se seleccionaron 816 mujeres, con una media de edad 56,8±8,2 años. Después de 10 años 76 mujeres (9,3%) presentaron 95 fracturas osteoporóticas, de las cuales 49 (6%) fueron principales (15

cadera, 4 vertebral, 13 húmero y 17 radio distal). Las mujeres que sufrieron alguna fractura osteoporótica principal a lo largo del seguimiento eran significativamente mayores (p<0,001), presentaban más fracturas previas (p<0,001), presentaban más caídas (p=0,016), y tenían osteoporosis densitométrica en mayor proporción (60% frente a 15%) (p<0,001). El AUC-ROC para predecir fractura, fue mejor para FRAX[®] fractura principal sin DMO y con DMO (0,736 y 0,733 respectivamente) que para DXA utilizando T-score de cuello femoral (0,697).

Seleccionando los mejores puntos de corte de FRAX para fractura principal (sin considerar la DMO de CF) se estableció el modelo FRIDEX (Tabla 1). Este modelo clasifica a las mujeres en bajo riesgo de fractura (FRAX para fractura principal <5%), riesgo intermedio (FRAX 5-7,5%) y riesgo alto (FRAX=7,5%). En las mujeres con riesgo intermedio el modelo aconseja la realización de DXA para reclasificar a las pacientes en bajo y alto riesgo de fractura, y establecer así un umbral de tratamiento. La aplicación de este modelo permitiría ahorrar un 82% de densitometrías y evitaría hasta un 31% de tratamientos innecesarios.

Riesgo modelo	FRAX Fx principal (%)	Fx principal a 10 años (%)	Fx principal/ Total mujeres
Bajo	<5	3,6	24/673
Intermedio	>=5 y <7,5	13,7	10/73
Después de DXA..Bajo	<7	10,7	6/56
Después de DXA..Alto	>=7	23,5	4/17
Alto	>=7,5	21,4	15/70

Conclusiones: El modelo FRIDEX, en comparación con la utilización de la DXA, discrimina mejor a las mujeres con bajo y alto riesgo de fractura a 10 años. Este modelo permite ahorrar densitometrías y tratamientos innecesarios para la osteoporosis.

15. Utilización del marcador de remodelado CTX como método de valoración del incumplimiento terapéutico en osteoporosis

Nogués Solán X¹, Martínez Laguna D², Soria Castro A³, Estrada Laza P⁴, González-Berberria C⁵, Carbonell Abella C⁶, Orozco López P⁷, Poza Martínez R⁸, Pages Castella A⁹, Prieto-Alhambra D¹

1 Parc de Salut Mar. Barcelona. URFOA-IMIM. Barcelona; 2 CAP Sant Martí de Provençals. Barcelona; 3 CAP La Sagrera. Barcelona; 4 CAP Casc Antic. Barcelona; 5 CAP Manso. Barcelona; 6 CAP Gótic. Barcelona; 7 CAP Passeig Sant Joan. Barcelona

Objetivos: Disponemos de diferentes fármacos eficaces en la prevención de fracturas osteoporóticas pero se estima que al año entre el 50-60% son incumplidores. Disponemos de diferentes métodos indirectos de valoración del cumplimiento. Nuestro objetivo es validar el uso del telopéptido CTX como herramienta de valoración del cumplimiento terapéutico de los fármacos antiosteoporosis.

Métodos: Estudio de validación diagnóstica realizado en 9 centros de Catalunya. Mediante muestreo consecutivo se seleccionaron mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y tratadas con un mismo fármaco antiresortivo en el último año; se excluyeron aquellas con imposibilidad de leer, filtrado renal inferior a 35 ml/min, enfermedad terminal o fractura en el año previo. Se recogieron datos sobre diagnóstico de osteoporosis y tipo de tratamiento. Se solicitó analítica con determinación de CTX. Como

gold-standard se utilizaron dos cuestionarios autoadministrados de cumplimiento: ADEOS y Morinsky-Green (MG) y en una subgrupo se analizó Medication Possession Ratio (MPR). Aceptando un 95% de confianza y asumiendo un 55% de incumplidores una muestra de 65 pacientes detectaría una sensibilidad y especificidad del 90% con una precisión del 10%.

Resultados: 71 participantes de edad media 70 años (8,4 DE) y un 53,5% con fractura previa. Bifosfonatos fueron los fármacos más utilizados (85,9%) y un 95,8% recibían suplementos de calcio y vitamina D. Según MG el cumplimiento declarado fue del 66,2% y según ADEOS del 46,5%. En un subgrupo de 30 pacientes de los que disponíamos MPR el cumplimiento era del 56,7%. En los pacientes cumplidores según ADEOS el valor medio de CTX fue de 0,186 ng/ml (0,078 DE) y en incumplidores de 0,227 ng/ml (0,234 DE); para MG en cumplidores CTX medio de 0,204 ng/ml (0,167 DE) y en incumplidores 0,294 ng/ml (0,204 DE). Un CTX superior a 0,210 ng/ml para el diagnóstico de incumplimiento (MG) presenta una sensibilidad del 62% y especificidad del 68% con un valor predictivo positivo de 50% y negativo de 78%. El mismo valor de CTX para diagnóstico de incumplimiento según ADEOS presenta unos valores de prueba de 50%, 67%, 63% y 54%.

Conclusiones: Un punto de corte de CTX de 0,210 ng/ml es el que presenta una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de incumplimiento.

16. Distribución y valores de normalidad de tejido adiposo medido por DXA en adultos sanos

Marín Martínez A¹, Malouf Sierra J², Torres F³, Di Gregorio S¹, Del Río Barquero L¹, Estrada V⁴, Herrera Bach S⁵, Muñoz J⁵, Domingo Pedrol P⁵

1 *CETIR Centro Médico. Barcelona*; 2 *Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*; 3 *Hospital Clínic. Barcelona*; 4 *Hospital Clínico San Carlos. Madrid*; 5 *Hospital Sant Pau. Barcelona*

Objetivos: La medición de tejido adiposo es de gran importancia en el diagnóstico y seguimiento de muchas enfermedades. Su cuantificación puede realizarse por medio de RM, QCT y DXA, pero este último es el más rápido, efectivo y menos costoso. El objetivo de este estudio es describir la distribución de los valores de normalidad de tejido adiposo en adultos sanos.

Métodos: Se realizó una exploración de cuerpo entero a 3.387 sujetos en tres diferentes densitómetros, Lunar Prodigy Advance (PAD), Lunar iDXA (iDXA) y Hologic Discovery W (HDW). Las ecuaciones de traslación entre los 3 escáneres se desarrollaron tras realizar repetidas DXAs a 91 voluntarios sanos en los 3 densitómetros en el mismo día.

Resultados: Las características demográficas son:

Total (n=3387) PAD (n=542), iDXA (n=466), HDW (n=2379)

Genero- mujer: n(%): PAD: 431 (79.5%), iDXA: 246 (52.8%), HDW: 787 (33.1%), Total: 1464 (43.2%)

Edad media (DE): PAD: 43.046 (18.568), iDXA: 54.015 (14.854), HDW 46.058 (14.758), Total: 46.671 (15.752)

BMI Media (DE): PAD: 24.35 (4.254), iDXA: 26.142 (3.841), HDW: 24.523 (3.994), Total: 24.718 (4.056).

El coeficiente de correlación de Bland-Altman y el análisis de concordancia de Lin se realizaron después de la aplicación de las ecuaciones de traslación para establecer una normalización de los valores adquiridos con los diferentes escáneres. Los detalles son: Grasa brazo: PAD vs. iDXA: 0.908 [0.903 a 0.913], PAD vs. HDW: 0.981 [0.980 a 0.982], iDXA vs. HDW: 0.918 [0.914 a 0.921]. Grasa pierna: PAD vs. iDXA: 0.970 [0.969 a 0.971], PAD vs. HDW: 0.977 [0.976 a 0.978], iDXA vs. HDW: 0.996 [0.996 a 0.996]. Grasa total: PAD vs. iDXA: 0.964 [0.962 a 0.966], PAD vs. HDW: 0.935 [0.931 a 0.938], iDXA vs. HDW: 0.982 [0.981 a 0.983]. Grasa tronco: PAD vs. iDXA: 0.986 [0.985 a 0.987], PAD vs. HDW: 0.902 [0.898 a 0.906], iDXA vs. HDW: 0.925 [0.921 a 0.928]. Relación tronco-ext.: PAD vs. iDXA: 0.960 [0.958 a 0.962]; PAD vs. HDW: 0.981 [0.980 a 0.982], iDXA vs. HDW: 0.933 [0.929 a 0.936]. Relación tronco-piernas: PAD vs. iDXA: 0.115 [0.082 a 0.148], PAD vs. HDW: 0.989 [0.988 a 0.989], iDXA vs. HDW: 0.100 [0.067 a 0.133].

Las curvas de distribución fueron similares para las tres diferentes lecturas, aunque el iDXA dio resultados diferentes para la relación tronco-piernas y la relación tronco-extremidades.

Conclusiones: Se tiene que realizar futuros análisis estadísticos antes de concluir este trabajo y establecer los valores normales y la distribución de tejido adiposo en sujetos sanos. Está en proceso la realización de la validación externa de las ecuaciones traslacionales.

17. Estudio comparativo del efecto de la osteoprotegerina OPG y la testosterona sobre el remodelado, la masa y microarquitectura óseos tras la depleción androgénica en ratas

Martín-Fernández M¹, Guede D², Caeiro Rey JR³, Díaz Curiel M¹, De la Piedra Gordo C¹
1 *Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Madrid*; 2 *Parque Tecnológico de Galicia (Ourense)*; 3 *Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)*

Objetivos: La falta de andrógenos provoca un descenso de masa ósea y una pérdida de calidad del hueso. La administración de OPG y de testosterona (TEST) protege frente a estos efectos adversos. El objetivo de este trabajo ha sido comparar los efectos de OPG y de TEST en el remodelado, la masa y la calidad óseos.

Métodos: Se utilizaron 60 ratas Wistar de 3 meses y se dividieron en 4 grupos (n=15): SHAM, intervención simulada; OQX, orquidectomía; OQX+TEST, orquidectomía y tratamiento con testosterona cipionato (1,7 mg/Kg) i.m. una vez por semana; OQX+OPG, orquidectomía y tratamiento con OPG-Fc (inhibidor de RANKL de rata) (10 mg/Kg) s.c. dos veces por semana. El tratamiento empezó un día después de la cirugía y se mantuvo 8 semanas. Se determinaron la densidad mineral ósea (DMO) lumbar y femoral, la microestructura del fémur distal por uCT y los marcadores de remodelado óseo FATR5b, B-CTX y BGP.

Resultados: Se observó una disminución significativa de la DMO en el grupo OQX con respecto al grupo SHAM (p<0,01). Este

efecto revirtió totalmente en el grupo OQX+OPG y en menor medida en el grupo OQX+TEST. El grupo OQX mostró niveles significativamente mayores de CTX (p<0,05) y significativamente menores de FATR5b (p<0,01), sin cambios en los niveles de BGP (con respecto al grupo SHAM). El grupo OQX+OPG mostró niveles significativamente menores de todos los marcadores con respecto al grupo OQX (p<0,05). Los niveles de los marcadores del grupo OQX+TEST fueron similares a los del grupo OQX. La orquidectomía provocó un empeoramiento generalizado de la calidad ósea reflejado en diversos parámetros microestructurales (BV/TV, BS/TV, Tb.N, Tb.Sp y Tb.Pf). Ambos tratamientos evitaron parcialmente el deterioro de la arquitectura ósea, sin diferencias entre ellos. Este hecho no se correlaciona con las diferencias encontradas en la DMO de las ratas tratadas con OPG y TEST. El análisis de los planos coronales del fémur muestra una acción recientemente descrita de la OPG, una osteopetrosis localizada en la región metafisaria de los huesos largos, lo cual explicaría las diferencias de DMO encontradas.

Conclusiones: Tanto OPG como TEST evitan el descenso de DMO debido a la falta de andrógenos, la primera a través de un descenso del remodelado óseo y la segunda manteniendo un remodelado aumentado. Aunque los resultados conseguidos con la OPG sobre la DMO son superiores a los de la TEST, es necesario estudiar con mayor profundidad el aumento anormal de mineralización de la región metafisaria y su posible repercusión clínica.

18. La proteína relacionada con la parathormona ejerce acciones osteogénicas en ausencia del factor de crecimiento similar a la insulina-I

López Herradón A¹, Rodríguez de la Rosa L¹, Portal Núñez S¹, Lozano Borregón D¹, García Martín A¹, Murillo Cuesta S², Varela Nieto F¹, Esbrít Argüelles P¹
1 *Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Madrid*; 2 *Instituto de Investigaciones Biológicas Alberto Sols. Madrid*

Objetivos: Tanto el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) como la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP), a través de su dominio N-terminal y el pentapéptido C-terminal conocido como osteostatina (107-111), desempeñan un importante papel en el desarrollo y el remodelado óseo. Tanto el IGF-I como la PTHrP disminuyen con la edad, un hecho asociado a la osteoporosis involutiva. En este estudio, hemos evaluado la posible implicación del IGF-I en los efectos osteogénicos de la PTHrP (1-36) y de la osteostatina.

Métodos: Para ello, ratones deficientes en IGF-I (-/-) y sus controles (IGF-I +/-) de dos meses de edad fueron tratados con PTHrP (1-36) u osteostatina (80 nmol/Kg/cada 2 días) (o salino) durante dos semanas. En fémur, se determinó: la densidad mineral ósea (con DXA) y la estructura ósea (con μ CT); la expresión génica (mediante PCR a tiempo real) de factores de función osteoblástica, de adipogénesis y de estrés oxidativo; y en la tibia, la expresión proteica de esclerostina (mediante transferencia *western*). Se eva-

luó la mineralización en cultivos de osteoprogenitores de la médula ósea (CMOs) obtenida de huesos largos.

Resultados: La osteopenia de los ratones IGF-I -/- se asoció al aumento de expresión de Runx2 y de la relación osteoprotegerina (OPG)/ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL), y a la disminución de ciclina D1 (cd1; marcador del ciclo celular), de la proteína ligadora de ácidos grasos de adipocitos (Ap2), de genes protectores de estrés oxidativo (catalasa y GADD45) y de esclerostina (marcador de osteocitos). El tratamiento de ratones IGF-I +/- con ambos péptidos de la PTHrP aumentó de modo similar el espesor trabecular y los parámetros corticales del fémur, relacionado con un aumento de expresión de Runx2. En los ratones IGF-I -/-, la PTHrP (1-36) revirtió la osteopenia en el componente trabecular del fémur, asociado a un aumento de diferenciación osteoblástica (incremento de la relación osteocalcina/Runx2 y tendencia al descenso de OPG/RANKL *in vivo* y la mineralización de CMOs *in vitro*), de los mecanismos de defensa anti-estrés oxidativo, y de esclerostina. En estos ratones, la osteostatina mostró menos eficacia que la PTHrP (1-36) en mejorar la estructura trabecular y en la expresión de los genes citados.

Conclusiones: Las acciones anabólicas del fragmento N-terminal de la PTHrP en el hueso trabecular son independientes del IGF-I. Este hallazgo apoya su posible utilización como terapia alternativa en la osteopenia del anciano.

19. Fractura del ala iliaca: una fractura osteoporótica o una fractura atípica
Casado Burgos E, Larrosa Padró M, Calvet Fontova J, García-Manrique M, Galisteo C, Torner P
Hospital Parc Taulí de Sabadell (Barcelona)

Objetivos: Describir las características clínicas y radiológicas de los pacientes con fracturas del ala iliaca diagnosticadas en los últimos años en el Hospital de Sabadell.

Métodos: Estudio descriptivo. Se realizó una revisión de los pacientes derivados a consultas de Reumatología del Hospital de Sabadell (población referencia 400.000 habitantes) desde 1990, y con el diagnóstico de fractura por insuficiencia del ala iliaca (sin traumatismo o como consecuencia de una caída de su propia altura). Una vez confirmada la presencia de la fractura del ala iliaca se procedió a la revisión de la historia clínica del paciente, registrando datos clínicos, demográficos. Asimismo se revisaron los parámetros de metabolismo fosfo-cálcico de los pacientes en el momento posterior a la fractura y las radiografías de columna dorsolumbar para descartar la presencia de fracturas vertebrales asociadas.

Resultados: Se registraron 5 fracturas del ala iliaca en 4 pacientes (3 mujeres). Edad media 58,8±2,8 años (rango 43-73). Una paciente presentó una fractura bilateral simultánea. En tres casos

se observaron fracturas concomitantes del anillo pélvico (ramas pélvicas y/o sacro). Ninguna paciente había sido diagnosticada previamente de osteoporosis ni había presentado fracturas en ninguna otra localización. Ningún paciente había recibido previamente tratamiento con bisfosfonatos u otros antirresortivos. En todos los casos la clínica fue de dolor mecánico en nalga o ingle. Tres pacientes presentaban otros factores de riesgo diferentes a la edad: hipertiroidismo en un caso, infección por el VIH y terapia con antirretrovirales en el caso del varón y artritis reumatoide y corticoterapia crónica en otro de los casos. Tres de los cuatro pacientes presentaban un déficit de 25(OH)D (<25 ng/ml), mientras que la PTH fue normal en todos los casos. Ningún paciente presentó fracturas vertebrales en la radiografía de columna dorsolumbar.

Conclusiones: Las fracturas del ala iliaca de fémur en nuestra serie se presentan mayoritariamente en mujeres postmenopáusicas no diagnosticadas ni tratadas previamente para osteoporosis, con fracturas concomitantes del anillo pélvico, pero sin fracturas previas en otras localizaciones. La mayoría de los casos se observan en pacientes con factores de riesgo de fractura y déficit concomitante de vitamina D, por lo que probablemente sea un tipo de fractura osteoporótica.

20. Efecto del tratamiento con glucocorticoides sobre los inhibidores de la vía Wnt, esclerostina y Dkk-1, y su relación con el remodelado óseo y la masa ósea

Gifre L, Peris P, Ruiz-Gasp S, Monegal A, Nomdedeu B, Dubrueil M, Guañabens N
Hospital Clínic Barcelona

Objetivos: La vía Wnt y sus inhibidores (esclerostina y Dkk-1) tienen un papel primordial en la regulación de la masa ósea y la osteoblastogénesis. El tratamiento con glucocorticoides (GCC) se asocia a una marcada pérdida de masa ósea y a un aumento de la apoptosis de los osteocitos. El objetivo de este estudio ha sido analizar el efecto del tratamiento con GCC sobre los inhibidores de la vía Wnt y su relación con la masa ósea y los parámetros de recambio óseo.

Métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes al inicio del tratamiento con GCC ($\geq 7,5$ mg/día, ≤ 6 meses). Los pacientes con enfermedades metabólicas óseas y/o tratamiento antiosteoporótico fueron excluidos. En todos ellos se determinó: esclerostina y Dkk-1 séricos, marcadores del recambio óseo (PINP, FA ósea y CTX) y parámetros del metabolismo mineral (Ca, P, PTH, 25-OHD). Además, se realizó una densitometría ósea en columna lumbar, fémur y corporal total analizando la densidad mineral ósea (DMO) y la presencia de osteoporosis. Los resultados se compararon con un grupo control de edad y sexo similar.

Resultados: 21 pacientes (11H/10M) con una edad media de 48±20 años y una dosis media de GCC de 66±16 mg/día fueron incluidos de forma prospectiva. Las causas más frecuentes de tratamiento fueron: púrpura trombocitopenia idiopática (76%) y anemia hemolítica (14%). Los pacientes tratados con GCC tenían una disminución de los parámetros de formación ósea (PINP 20±9 vs. 48±19 ng/ml, p=0,001) y un aumento de la resorción (CTX 0,60±0,23 vs. 0,35±0,1 ng/mL, p=0,006) comparado con el grupo control. Asimismo, tenían una disminución del Dkk-1 (31,1±28,6 vs. 51,5±18,2 pmol/L, p=0,013) sin observarse diferencias significativas en los valores de esclerostina (38,6±21,2 vs. 29,8±13,4 pmol/L, p=0,119); el 20% tenía una osteoporosis densitométrica. Los valores de esclerostina se correlacionaron con la dosis de GCC (r=0,511, p=0,018) y la DMO lumbar (r=0,573, p=0,008), y de forma negativa con la FA ósea (r=-0,476, p=0,034). Los valores de Dkk-1 se correlacionaron con la DMO total (r=0,533, p=0,016).

Conclusiones: El efecto del tratamiento con GCC en los parámetros de la vía Wnt difiere en función del inhibidor evaluado. Si bien al inicio del tratamiento con GCC se observa una disminución del Dkk1, los valores de esclerostina se relacionan con la dosis de GCC y los marcadores de formación. Estos resultados indican la necesidad de analizar estos parámetros y su relación con el remodelado y la masa ósea en este proceso a largo plazo.

21. Utilidad de la determinación de marcadores de remodelado en la evaluación del riesgo de fractura en pacientes con diabetes tipo 2

Rozas Moreno P, Reyes García R, García Martín A, Varsavsky M, Ávila Rubio V, Muñoz Torres M
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Aunque la contribución del aumento del remodelado óseo al riesgo de fractura está ampliamente establecida, la determinación de marcadores de recambio óseo para la evaluación del riesgo es controvertida. En la diabetes tipo 2 (DM 2) existe una mayor incidencia de fracturas a pesar de una masa ósea aumentada y un estudio reciente muestra que un valor de T-score a nivel femoral de -2,1 en varones y -1,9 en mujeres con DM 2 supone un riesgo de fractura igual al observado para T-score -2,5 en pacientes sin diabetes (Schwartz AV JAMA 2011).

Objetivos: Evaluar las diferencias en marcadores de remodelado en pacientes con DM 2 según la presencia o no de osteoporosis de acuerdo a los criterios de la OMS y a los nuevos criterios propuestos recientemente, así como a la puntuación de la escala FRAX.

Métodos: Estudio transversal con 78 pacientes con DM 2. Se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) por DXA (Hologic QDR 4500). La clasificación como osteoporosis se realizó según los criterios de la OMS y de acuerdo a los nuevos criterios propuestos

recientemente por Schwartz y cols. Se determinaron los siguientes marcadores de remodelado óseo: fosfatasa alcalina ósea (BSAP) (OCTEIA™ IDS Ltd Boldon UK), osteocalcina (OC) (DiaSorin, Stillwater, Minnesota USA); TRAP (Bone TRAP® Assay, IDS Ltd); y CTX (Elecys B CrossLaps, Roche Diagnostics SL, Barcelona, España); Los resultados se analizaron con el programa SPSS 15.0.

Resultados: No existieron diferencias en los niveles de BSAP, OC o TRAP5b de acuerdo a las diferentes clasificaciones (OMS, FRAX y nuevos criterios según T-score). Sin embargo, los niveles de CTX (ng/ml) fueron superiores en los pacientes clasificados como osteoporosis según los nuevos criterios de Schwartz y cols. tanto a nivel femoral (0,379±0,173 vs. 0,188±0,108, p<0,001) como lumbar (0,306±0,170 vs. 0,168±0,087, p<0,001) así como en pacientes seleccionados como candidatos a tratamiento según FRAX (0,368±0,114 vs. 0,199±0,105, p=0,01). También existieron estas diferencias según los criterios de la OMS aunque sólo a nivel lumbar (0,328±0,182 vs. 0,183±0,081, p<0,001).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que valores altos de CTX podrían ser indicativos de necesidad de tratamiento en sujetos con DM2 aunque no constituyen un factor de riesgo independiente de la DMO. Sin embargo, podría ayudar a la identificación de pacientes candidatos a DXA.

22. Cambios en el metabolismo hidrocarbonado durante el tratamiento antiosteoporótico: resultados preliminares de un estudio de cohortes prospectivo

Ávila Rubio V, García Martín A, Reyes García R, Morales Santana S, García Fontana B, Muñoz Torres M

Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Cambios en los niveles circulantes de osteocalcina (OC) y/o su forma no carboxilada inducidos por los diversos tratamientos frente a la osteoporosis podrían tener efectos sobre el metabolismo energético y de la glucosa.

Objetivos: Analizar los cambios producidos en el metabolismo hidrocarbonado durante el tratamiento antirresortivo y osteoanabólico y establecer su relación con los niveles circulantes de OC.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo, con seguimiento de dos cohortes comparables de mujeres con osteoporosis postmenopáusicas y sin disglucemia que reciben tratamiento antirresortivo (N=6) con zoledronato/denosumab o anabólico (N=4) con teriparatida. Se realizaron determinaciones plasmáticas en ayunas de OC total e índices de insulinoresistencia (HOMA y HOMA2), insulino-sensibilidad (HOMA2-%S) e insulino-secreción (HOMA2-%B) en dos tiempos: basal y al mes de tratamiento. Análisis de datos mediante el programa estadístico SPSS 15.

Resultados: Diez mujeres con edad media de 67,4±8,9 años, IMC 25,7±3,2 kg/m², % de masa grasa 35,4±3,6, HbA1c 5,7±0,2%,

25OHD 33,9±6,7 ng/ml. T-score cuello femoral -2,16±0,56 DS y columna lumbar -2,61±0,99 DS. Prevalencia de fractura osteoporótica 40%. Determinaciones de OC, HOMA, HOMA2, HOMA2-%S y HOMA2-%B basales en el grupo con tratamiento antirresortivo vs. osteoanabólico (p>0,05): 17,9±8,8 ng/ml vs. 20,6±10,6 ng/ml; 2,38±1,29 vs. 2,49±1,29; 1,35±1,67 vs. 1,45±0,58; 90,8%±39,1 vs. 75,7%±23,5; 116,4%±42,1 vs. 134,2%±10. Al mes del inicio del tratamiento los niveles de OC aumentaron un 99,6%±31,4 en el grupo anabólico y disminuyeron un 7,2%±16,4 en el grupo antirresortivo (p=0,01). Los índices HOMA (p=0,3), HOMA2 (p=0,3) y HOMA2-%B (p=0,1) se incrementaron en el grupo antirresortivo (12,4%±24,4, 11,5%±23,6, 33,2%±20,1, respectivamente) y se redujeron en el grupo anabólico (28,6%±22,1, 27,6%±18,8, 17,1%±7,4, respectivamente). El HOMA2-%S se incrementó en un 73,6%±62,6 en el grupo anabólico (p=0,2). Los cambios porcentuales en los niveles de OC están inversamente asociados con la variación porcentual del índice de insulino-resistencia (coeficiente estandarizado β =-0,304; coeficiente de correlación R=-0,432; p=0,28).

Conclusiones: Aunque los resultados obtenidos son preliminares y no estadísticamente significativos, nuestros hallazgos sugieren que los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado difieren en función del tipo de tratamiento antiosteoporótico y podrían estar relacionados con los cambios en los niveles circulantes de OC.

23. Correlación de las variables fenotípicas densitométricas, estructurales y de resistencia ósea en familias con genealogía extendida

Malouf Sierra J, Athanasiadis G, Hernández de Sosa N, Martín Fernández L, Herrera Bach S, Martínez-Pérez A, Laiz A, Ziyatdinov A, Soria JM, Casademont J

Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Objetivos: Los factores genéticos han sido reconocidos desde tiempo prolongado como papel importante en la osteoporosis. Los genes candidatos han sido escogidos en base a su efecto biológico sobre el metabolismo óseo, la actividad celular ósea y en el riesgo de osteoporosis.

Métodos: En el proyecto GAO (*Genetic Analysis of Osteoporosis*) se incluyeron 367 individuos pertenecientes a 11 familias españolas con genealogía extendida (mínimo de tres generaciones) desde marzo de 2009 hasta mayo de 2012. Todos los familiares fueron reclutados a través de un *propósitus* afecto de osteoporosis. A todos los sujetos se les realizó un protocolo común y firmaron el consentimiento correspondiente. Se les realizó un cuestionario clínico-epidemiológico, una extracción sanguínea y una densitometría por absorción de rayos X (DXA) de columna vertebral, fémur total y cuerpo entero, mediante un densitómetro Hologic QDR series Discovery W, con software APEX 2.3

(Hologic Bedford, Massachusetts, USA). Las propiedades geométricas y de resistencia de la cadera fueron analizadas con el software HSA incluido en el APEX 2.3. Para evaluar las correlaciones genéticas y ambientales (ρ G y ρ E) entre los 35 fenotipos estudiados, se realizó un análisis de descomposición de la covarianza basado en máxima verosimilitud.

Resultados: El análisis global (a nivel fenotípico) ha devuelto un número muy elevado de correlaciones positivas muy fuertes (ρ P >0,7) y estadísticamente significativas entre los fenotipos estudiados, la mayor parte debidas al factor ambiental. Sin embargo, también se han encontrado 226 correlaciones genéticas positivas muy fuertes, de las cuales las 70 se mantienen estadísticamente significativas después de corregir para pruebas múltiples. A la vez, el análisis ha revelado correlaciones genéticas negativas muy fuertes (ρ G <-0,7) entre 51 pares de fenotipos (26 tras la corrección de pruebas múltiples).

Conclusiones: Nuestros resultados indican que probablemente haya genes que influyen en los rasgos densitométricos y/o estructurales de más de un fenotipo osteoporótico. Esta observación sugiere la existencia de una base genética común para los diferentes fenotipos estudiados, incitando el descubrimiento de variantes genéticas implicadas en diferentes mecanismos patogénicos.

24. Efectos de zoledronato sobre el perfil lipídico en pacientes con osteoporosis

Palma Sánchez D, Reyes García R, Soro Marín S, Haro Martínez AC

Hospital Rafael Méndez (Murcia)

Se ha demostrado que los bifosfonatos que contienen grupos amino (aminobifosfonatos) ejercen una acción más potente y presentan un mecanismo de acción diferente de los bifosfonatos sin grupo amino, inhibiendo ciertas enzimas involucradas en la conversión del ácido mevalónico a colesterol como la farnesil pirofosfatasa, una enzima final en la vía del mevalonato. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento que han evaluado el efecto sobre el perfil lipídico son escasos y han mostrado resultados contradictorios.

Objetivos: Nuestro objetivo fue analizar el efecto de la administración de zoledronato sobre el perfil lipídico en pacientes con osteoporosis.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes que recibieron tratamiento para la osteoporosis con zoledronato (5 mg anual) en el Hospital Universitario Rafael Méndez entre enero de 2008 y enero de 2012. La recogida de datos incluyó: características sociodemográficas, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, obesidad) y tra-

tamiento concomitante basales; efectos secundarios del tratamiento y densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral basal y tras tratamiento; determinaciones bioquímicas (colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDLc), LDL-colesterol (LDLc) y triglicéridos (TGs), creatinina sérica): basal, 6 y 12 meses. Los resultados se analizaron con el programa SPSS 15.0.

Resultados: 78 pacientes recibieron al menos 1 dosis de zoledronato. De estos 78 pacientes, 71 eran mujeres y 7 hombres. La edad media fue de 71,99±8,41 años y el índice de masa corporal (IMC) fue de 27±3,93. El 64,1% de los pacientes tenían hipertensión arterial, el 17,9% diabetes y el 48,7% dislipemia en tratamiento farmacológico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de las diferentes fracciones lipídicas a lo largo del tratamiento: CT (mg/dl) basal 192,8±37,5, 6 meses 196,1±37,5, 12 meses 191,0±39,2; HDLc (mg/dl) basal 67,6±18,4, 6 meses 64,0±19,9, 12 meses 66,1±9,3; LDLc (mg/dl) basal 133,3±23,7, 6 meses 135,5±31,1, 12 meses 134,5±25,0; TGs (mg/dl) basal 102,5±56,3, 6 meses 109,6±56,4, 12 meses 99,9±41,6; p>0,05 para todas las comparaciones.

Conclusiones: El análisis preliminar de nuestros datos no muestra efectos del tratamiento con zoledronato en el perfil lipídico de pacientes con osteoporosis.

25. Eficacia de denosumab en un paciente con remodelado óseo muy elevado y fracturas múltiples secundarias probablemente a osteorradionecrosis

Vázquez Gámez MA, Pérez-Temprano R, Montoya García MJ, Giner García M, Miranda Díaz C, Miranda García MJ, Pérez-Cano R
Hospital Universitario Virgen Macarena, Universidad de Sevilla

Resultados: Varón de 14 años, con diagnóstico de rhabdomyosarcoma embrionario de próstata grado III a los 5 años, tratado con quimioterapia + radioterapia + cirugía.

Tras radioterapia, tiene elevación progresiva de fosfatasa alcalina (FA), hasta niveles superiores a 12.000 U/L en el momento actual. A los 10 años, inicia impotencia funcional de miembro inferior izquierdo, sin dolor ni trauma previo, con estudio radiológico inicial negativo.

La resonancia magnética nuclear, mostró lesiones osteolíticas y en sacabocados multifocales (1ª vértebra sacra, ilíaco e isquión izquierdos, fémur y peroné izquierdos), sin afectación de tejidos blandos circundantes, sin signos de malignidad y sugerente de posible osteorradionecrosis secundaria a radioterapia.

La biopsia ósea descarta signos histológicos de malignidad.

El paciente, visto en Pediatría y Traumatología Pediátrica, nos lo envían a los 14 años, tras presentar durante los últimos 2 años múltiples fracturas (subtrancantérea y supracondílea de fémur izquierdo, diafisaria de fémur derecho y microfractura de tibia izquierda), con importante dolor muscular y limitación funcional generalizada.

El estudio densitométrico inicial mostraba una DMO, Z=-3,3 SD en columna lumbar y de Z=-4,4 SD en cuello femoral.

El estudio analítico mostraba: fosfatemia: 2,2 mg/dl; FA: 12.287 U/L; FAO: 12.218 U/L; 25-OH-D: 18,2 ng/ml; PTH: 57 pg/ml; P1NP: 1.200 ng/ml; *Beta-crosslaps*: 2,12 ng/ml; calcemia: 9,7 mg/dl; IGF1: 431 ng/ml; IGFBP3: 4,9 microgramos/ml.

La gammagrafía ósea mostró múltiples focos de intensa actividad osteogénica en zonas de fracturas patológicas conocidas y en otras localizaciones no descritas previamente (parrilla costal, tercio distal de cúbito izquierdo, diáfisis distal de tibia izquierda). Iniciamos hace unos meses tratamiento con denosumab 60 mg subcutáneo, calcio, vitamina D y fósforo.

A los 2 meses de la primera dosis, hubo una respuesta bioquímica importante. FA, descendió a 1.183 U/L, P1NP y *Beta-crosslaps* han disminuido a 300,7 ng/ml y 0,34 ng/ml, respectivamente. Vitamina D y PTH aumentaron a 88,2 ng/ml y 124 picogramos/ml, respectivamente.

En la DMO se objetivó un aumento de masa ósea del 64% en relación al estudio realizado 1 año antes. No se han observado nuevas fracturas y la evolución de las existentes ha sido muy favorable.

Hubo mejoría en el balance articular y una mejoría muy llamativa del estado muscular, permitiéndole movilidad generalizada e independencia de movimientos, imposibles de realizar hasta ese momento. En base a los resultados, prescribimos nueva dosis de denosumab, consolidándose e incluso mejorando la evolución positiva. Pendiente de biopsia ósea y estudio genético.

Conclusiones: Denosumab ha demostrado tener una eficacia grande y rápida en un caso complejo de remodelado óseo exagerado y múltiples fracturas, probablemente secundarias a osteorradionecrosis.

26. Marcadores de remodelado óseo en pacientes tratadas con inhibidores de aromatasa: seguimiento prospectivo a un año de la cohorte B-ABLE

Torres del Pliego E, Servitja Tormo S, Prieto-Alhambra D, González Maeso I, Fernández Rodríguez T, De Ramón M, Solé Altarriba E, Tusquets Trias de Bes I, Díez Pérez A, Nogués Solán X

Parc de Salut Mar. Laboratorio de Referencia de Catalunya

Objetivos: El uso de inhibidores de la aromatasa (IA) en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama produce disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y aumento de fracturas. B-ABLE es un estudio prospectivo para evaluar la salud ósea en mujeres con IA.

El objetivo es analizar los cambios en los marcadores de remodelado óseo de las pacientes incluidas en la cohorte B-ABLE que no reciben tratamiento con antiresortivos.

Métodos: Estudio prospectivo de seguimiento de salud ósea de mujeres postmenopáusicas en tratamiento (tto) con IA por cáncer de mama hormonosensible. De mayo de 2006 a junio 2012 se han incluido 512 pacientes. Las mujeres sin osteoporosis o T-score < -2,0 sin factor de riesgo reciben solo calcio más vitamina D para la prevención de pérdida de masa ósea debida a IA. Se analizan mediante test no paramétricos los resultados a un año

de Ntx. Ctx, OC y FAO mediante paquete estadístico SPSS.

Resultados: Edad 61,56±8,6 años, 271 mujeres en tratamiento con IA reciben solamente calcio y vitamina D. Todos los marcadores de remodelado óseo, Ntx, CTx, OC y FAO aumentaron de forma significativa p<0,0001 para todos los parámetros calculados (Tabla).

	Basal	12 meses
Ntx orina	42,70±1,4	55,87±2,2
CTx sangre	0,505±0,03	0,622±0,24
Osteocalcina (OC)	6,21±0,39	7,82±0,35
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	13,53±0,38	16,63±0,39

Conclusiones: Los marcadores de remodelado óseo reflejan claramente y de forma temprana, al año de tratamiento, la acción de aumento del remodelado óseo que condiciona pérdida de masa ósea en las mujeres que han sido tratadas con IA y que repercutirá finalmente en su salud ósea.

FIS PI10/01464 Y RETICEF.

27. FRAX en la cohorte de mujeres postmenopáusicas afectas de cáncer de mama Hospital del Mar. Estudio B-ABLE

Torres del Pliego E, Servitja Tormo S, Prieto-Alhambra D, Martínez García M, Garrigós Cubells L, Vilaplana Marz L, Mellibovsky Saidler L, Tusquets Trias de Bes I, Díez Pérez A, Nogués Solán X

Parc de Salut Mar. Barcelona

Objetivos: El uso de inhibidores de la aromatasa (IA) en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama produce disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y aumento de fracturas. B-ABLE es un estudio prospectivo para evaluar la salud ósea en mujeres con IA.

El objetivo es analizar la utilidad de la herramienta FRAX en la cohorte B-ABLE y evaluar según criterios de tratamiento con bifosfonatos (BP) de la ASCO su correlación con los criterios generales de tratamiento en la población general.

Métodos: Estudio prospectivo de seguimiento de salud ósea de mujeres postmenopáusicas en tratamiento (tto) con IA por cáncer de mama hormonosensible. De mayo de 2006 a junio 2012 se han incluido 512 pacientes. Se calcula el FRAX con y sin densitometría en el momento de entrada en el estudio. Los criterios de la ASCO para tto con BP son osteoporosis o T-score < -2,0 más

un factor de riesgo. Se analizan los resultados mediante paquete estadístico SPSS.

Resultados: Edad 61,56±8,6 años, 139 (27,1%) reciben tto según criterios de ASCO y 104 (20,3%) tiene osteoporosis. El riesgo absoluto a 10 años medido por FRAX de las pacientes en tto con BP es 7,5%±6,08% para cualquier fractura (FxM), 8,08%±5,91% FxM añadiendo DMO y el FRAX para fractura de fémur (FF) 2,34%±3,8% y FRAX para FF con DMO de 2,41%±3,76%. El riesgo calculado mediante FRAX de las que no reciben tratamiento con BP es 4,38%±3,89% FxM, 3,9%±3,05% (FxM con DMO) y 1,12%±2,31% FF, 0,69%±1,50% FF con DMO p<0,0001 para todos los riesgos calculados.

Si se estima el umbral de tto con BP para FxM con DMO >20% ó 7% para FF con DMO solamente lo cumplirían un 2,2% de las pacientes que reciben actualmente tratamiento según criterios ASCO.

Conclusiones: Si se considera el tratamiento con BP utilizando la herramienta FRAX se prescribirían un menor número de tratamientos que utilizando los criterios de la ASCO. El cálculo del FRAX no sería útil para decidir el tratamiento con antiresortivos en las mujeres que inician IA o el umbral del tratamiento debe ser inferior.

FIS PI10/01464 Y RETICEF.

28. Salud ósea y riesgo de fracturas en pacientes con ictus

Olmo Fernández-Delgado JA¹, Román Ramos P², León ML², Mena P¹, Ignatowicz U¹, Fuentes M¹, García MJ¹, Martínez E¹, Torres J³, Lozano JV⁴
 1 Hospital de Torrevieja (Alicante); 2 Hospital General de Ciudad Real; 3 Hospital Virgen de las Nieves. Granada; 4 Complejo Hospitalario Mancha Centro (Ciudad Real); 5 Hospital Ramon y Cajal. Madrid; 6 Hospital del Vinalopó (Alicante); 7 Hospital Morales Meseguer. Murcia

Objetivos: En los últimos años algunos investigadores han encontrado un aumento del riesgo de fractura de cadera en pacientes con hemiplejía.

Esta situación ha sido atribuida a diversos factores etiopatogénicos relacionados con la salud ósea: genéticos, inmovilidad, déficit de Vit D, incremento de la reabsorción ósea o incluso a la propia enfermedad arteriosclerótica.

El objetivo de nuestro estudio, es conocer el estatus óseo del paciente con ictus y observar si presenta un riesgo elevado de padecer una fractura por fragilidad, tanto en el momento de sufrir el ACV, como a lo largo de los doce meses posteriores.

Con este objetivo hemos diseñado un estudio multicéntrico prospectivo con un año de seguimiento.

Presentamos los datos preliminares con los primeros resultados recogidos.

Métodos: Criterios de inclusión: Pacientes con ACV agudo (menos de tres meses), con edades entre 60-80 años, sin antecedentes de osteoporosis secundaria, tratamiento continuado con corticoides o alcoholismo clínico.

El grupo control se ha elegido de forma pareada, entre enfermos sin patología cardiovascular de la misma edad y sexo y con los mismos criterios de exclusión.

En todos los pacientes se ha recogido número de caídas en el año anterior, número de fracturas por fragilidad, masa ósea en caderas (DMO), niveles de Ca, P, F alcalina ósea, Vit D PTH y CTX. A

todos se le calculó el índice de FRAX. Considerándose de riesgo cuando *major osteoporotic* (MO) ≥ 10 y *bip fracture* (HF) ≥ 3 .

El tratamiento estadístico ha consistido en la calcular la media, desviación típica, prueba de Levene para la igualdad de varianzas y la T para igualdad de medias.

Hasta el momento se han recogido 38 pacientes con ACV y 32 han constituido el grupo control.

Resultados: Los pacientes con ACV habían sufrido 9 caídas sin consecuencias, por el contrario los del grupo control, con 8 caídas, habían tenido seis fracturas.

Dos pacientes con ACV (5,2%) presentaba un HF ≥ 3 frente a cinco (15,6%) en el grupo control, dos pacientes del grupo control presentaron un MO ≥ 10 , por ninguno de los pacientes con ictus.

DMO cadera: ACV: 0,7816 gr/cm.....Control: 0,7939 gr/cm

Calcio ACV: 9,285 mg/dl.....Control: 9,287 mg/dl

Fósforo ACV: 3,431 mg/dl.....Control: 3,400 mg/dl

F alcalina ACV: 89 UI/litro.....Control: 101 UI/litro

Vit D: ACV: 23,32 ng/l.....Control: 25,96 ng/l

PTH: ACV 41,09 pg/ml.....Control: 60,96 p/ml

CTX: ACV 0,6237ng/ml.....Control: 0,2955 ng/ml

Ninguna de las variables descritas presentan diferencias estadísticas, salvo los niveles de CTX que son significativamente más altos ($P < 0,05$) en los pacientes con ACV.

Conclusiones: El riesgo de fractura, según el índice de FRAX, de los pacientes con ACV que han iniciado nuestro estudio, es inferior que los del grupo control, situación que se confirma por un mayor número de fracturas entre estos pacientes.

En cuanto a los niveles de DMO y Vit D son discretamente más bajos en los pacientes con ACV, aunque las diferencias, con la muestra actual, no son significativas.

Lo más relevante, es el incremento significativo de los marcadores de reabsorción ósea (CTX) que presentan los pacientes con ictus, lo que puede pronosticar un futuro empeoramiento de la calidad ósea.

29. Influencia de variantes alélicas del gen de farnesil difosfato sintetasa en la respuesta de la densidad mineral ósea a atorvastatina en pacientes con síndrome coronario agudo

Pérez Castrillón JL¹, Riancho Moral JA², Vega G¹, Abad L¹, Ruiz Mambilla M³, Dueñas Laita A¹
 1 Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid; 2 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria); 3 Centro de Rehabilitación y Lenguaje. Valladolid

Objetivos: Aterosclerosis y osteoporosis son enfermedades crónicas, clínicamente silentes, que se manifiestan por sus complicaciones, vasculares en el primer caso y fracturas en el segundo. Las estatinas, elemento clave en el tratamiento de la aterosclerosis, son capaces de incrementar la masa ósea y reducir el número de fracturas aunque no todos los datos son concordantes. Es posible que existan factores genéticos que determinen estas diferentes respuestas. El objetivo del estudio fue valorar la eficacia de la estatinas con relación a la osteoporosis en función de los polimorfismos de FDPS (farnesil difosfato sintetasa), enzima necesario para la síntesis de proteínas esenciales en evitar la apoptosis de osteoclastos, células responsables de la resorción ósea.

Métodos: Se incluyeron 64 pacientes (27 mujeres y 37 varones) con una edad media de 61 ± 10 años, con síndrome coronario agudo diagnosticados de acuerdo con los criterios establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología. Los pacientes fueron seguidos durante un año. Se realizó una densitometría basal y al terminar el estudio de columna lumbar (L2-L4), cuello femoral y trocánter. La respuesta se midió por el porcentaje de cambio anual de la DMO. Se determinaron polimorfismos de dos SNPs, rs2297480 y rs11264359.

Resultados: Para el SNP rs2294780 había 41 pacientes homocigotos AA y 21 AC +CC y para el rs1164359 había 37 AA y 22 AG+GG. En el primer SNP se observó un incremento de la masa ósea en cuello femoral ($0,5 \pm 5,2$ vs. $-2,5 \pm 3,9$, $p = 0,021$) y trocánter ($1,36 \pm 5,1$ vs. $-2,24 \pm 6,4$, $p = 0,04$) para el olomorfo AA y para el SNP rs1164359 se incrementó únicamente en trocánter ($1,2 \pm 5,2$ vs. $-2,1 \pm 6,4$, $p = 0,023$) para el polimorfismo AA.

Conclusiones: Polimorfismos de dos SNPs (rs11264359 y rs2297480) del enzima farnesil difosfato sintetasa (FDPS) determinan una respuesta diferente de la masa ósea al tratamiento con atorvastatina, asociándose la presencia del alelo A a una respuesta favorable, pudiendo factores genéticos intervenir en la diferente respuesta de la masa ósea a las estatinas.

30. Niveles de vitamina D y riesgo de caídas

Olmo Fernández-Delgado JA¹, Mena P², Román Ramos P¹, Ignatowicz U³, Fuentes M¹, Martínez E¹
 1 Hospital General de Ciudad Real; 2 Hospital de Torrevieja (Alicante); 3 (Alicante); 4 (Granada); 5 Hospital Ramon y Cajal. Madrid

Objetivos: La vitamina D (Vit D) es un sistema hormonal de interés creciente. A sus efectos tradicionales sobre el metabolismo del calcio y la mineralización ósea, se le han ido incorporando efectos sobre los sistemas inmunitario y cardiovascular y sobre la etiología de algunas neoplasias.

La vitamina D, en especial el calcifediol, tiene una importante acción sobre la función muscular, ejerciendo un efecto directo sobre las fibras tipo II, que son las de contracción rápida.

Por esta razón, un déficit de esta vitamina puede provocar una debilidad del cuádriceps y una tendencia a las caídas, en especial en paciente de edad avanzada.

En la actualidad se está formando entre médicos y pacientes una conciencia de la importancia de esta vitamina en la salud de la población, al tiempo que se está comprobando los altos índices de hipovitaminosis D. En España, en contra de lo que se pensaba por su latitud, también es muy prevalente, encontrándose hipovitaminosis D en el 30% de la población general y en el 87% de los ancianos institucionalizados.

El objetivo de este estudio es conocer los niveles de vitamina D en una población mayor de 60 años y comprobar si este parámetro influye en el número de caídas sufridas.

Métodos: Se han estudiado 70 pacientes con edades comprendi-

das entre 60-80 años, residentes en Torrevieja (Alicante), Madrid, Granada y Ciudad Real, que acudieron a los servicios de Rehabilitación por distintas patologías.

Criterios de exclusión: Padecer alteraciones tiroideas y paratiroideas, tratamiento con corticoides más de tres meses y sufrir alcoholismo clínico con alteración de las transaminasas.

A todos los pacientes se les realizó una encuesta para determinar el número de caídas que habían sufrido durante los últimos doce meses y se les realizó una determinación en sangre de 25 Hidroxivitamina D (25OH) calcifediol.

Se ha considerado insuficiencia de Vit D a niveles de calcifediol entre 20-30 ng/ml y deficiencia cuando la determinación era de menor de 20 ng/ml.

El estudio estadístico ha consistido en el hallazgo de media, desviación típica y contraste de correlación de Pearson.

Resultados: Diecisiete pacientes (24,28%) habían sufrido alguna caída en los doce meses previos al estudio. Cuarenta y cinco pacientes (64,28%) presentaron niveles bajos de Vit D, diecinueve (27,14%) presentaron insuficiencia y veintiséis (37,14 %) deficiencia de Vit D. Se observa una asociación significativa $P = 0,0295$ entre los niveles de Vit D y las caídas, con un grado de correlación de 5,66%.

Conclusiones: La hipovitaminosis D es muy relevante en la población estudiada, siendo especialmente preocupante la alta tasa de pacientes con deficiencia de Vit. D.

Hemos encontrado una asociación significativa entre los niveles de Vit D y las caídas, aunque con un coeficiente de correlación del 5,66%, por lo que la hipovitaminosis D sería un factor más a modificar, si se diseña un programa de prevención de caídas.

31. Efectos del uso de bifosfonatos en la osteoporosis asociada a hiperparatiroidismo primario

Cárdenas Salas JJ, Barquiel Alcalá B, Álvarez Escalá C, Lecumberri Santamaría B, García Domínguez M, Pelegrina Cortés B, Torrijos Eslava A
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Objetivos: Evaluar el posible efecto del uso de bifosfonatos, en los parámetros bioquímicos y densitométricos, de pacientes con osteoporosis e hiperparatiroidismo primario (HPP).

Métodos: Se siguió sistemáticamente a 26 mujeres y 2 hombres diagnosticados de HPP y osteoporosis entre los años 1997 y 2010, en las consultas de Endocrinología y Reumatología del Hospital Universitario La Paz, en Madrid. Ninguno de ellos fue candidato a cirugía, por negativa o por contraindicación. Se obtuvieron datos epidemiológicos, de comorbilidades y tratamientos concomitantes; así como los valores de parámetros bioquímicos del metabolismo fosfo-cálcico y parámetros densitométricos basales, a los 12 y 24 meses post-tratamiento con bifosfonatos.

Resultados: La población, todos de raza caucásica, tuvieron una media de edad de 64 años (53-79), e IMC promedio de 26,22±4,65 kg/m². Cuatro sujetos eran fumadores regulares y ninguno consumidor habitual de alcohol. La toma de corticoides, tiazidas, antiepilépticos, inmunosupresores o anticoagulantes en alguna ocasión se

documentó en 19 sujetos. Tres tuvieron una conectivopatía y uno hipertiroidismo asociado. Tres sujetos tuvieron fractura vertebral; cuatro una fractura de antebrazo y ninguna fractura de cadera previas. La mediana de ingesta de lácteos fue de 2 U/día y el nivel promedio de vitamina D basal fue 20±13 (P50: 19; RI: 13-26) mg/dl. La mediana de aclaramiento de creatinina basal fue 70 (RI: 58-108 ml/min).

Todos los pacientes fueron tratados con bifosfonatos a dosis estándar. Se obtuvieron datos descriptivos y de test no paramétricos con el programa SPS 11.0.

Tras dos años de tratamiento, los niveles de calcio y la calciuria permanecieron estables. Se observó un incremento significativo de los niveles de PTH-i a los 24 meses. La D-piridolina urinaria mostró una disminución significativa a los 12 y 24 meses de tratamiento. No hubo cambios en la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera total ni en el cuello femoral. Se observó un incremento de la DMO en la columna lumbar del 3,9±4,9% (P50 3,5%) (p<0,01) a los 12 meses y del 4,3±7,9% (P50 5,6%) (p<0,05) a los 24 meses. El incremento fue también significativo en los resultados del T-score de la columna lumbar.

Conclusiones: El uso de bifosfonatos en pacientes con osteoporosis e HPP se asocia a una disminución del recambio óseo; así como a un incremento en la DMO a nivel de la columna lumbar que se mantuvo durante el tratamiento.

32. Exceso de mortalidad secundaria a fracturas de cadera de naturaleza osteoporótica

Ojeda Thies C, Torrijos Eslava A, Gil Garay E, Bohórquez Heras C, Macho Pérez O¹
1 Hospital Universitario La Paz. Madrid; 2 Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid

Objetivos: Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de la osteoporosis. Incluso con un manejo óptimo, presentan una elevada mortalidad. La duración de la misma y su magnitud respecto a la población general son motivo de controversia. El objetivo de este estudio fue analizar la mortalidad a medio plazo tras una fractura de cadera y compararla con la población de referencia de la misma edad y sexo.

Métodos: Se analizaron de manera prospectiva todas las fracturas de cadera en mayores de 50 años atendidas durante el año 2004 en nuestra Área de Salud. Recogimos los datos de mortalidad mediante llamada telefónica, análisis de las historias clínicas y el Índice Nacional de Defunciones del Ministerio de Sanidad. Se comparó con los datos de mortalidad de la población de referencia de la misma edad y sexo facilitados por el Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Se analizó la tasa de mortalidad estandarizada (SMR), comparando la mortalidad de la población expuesta con la población no expuesta.

Resultados: Durante el año 2004 atendimos a 563 fracturas en 556 pacientes, con una media de 83 años de edad, y una relación mujer-hombre de 2,9 a 1. La mortalidad tras la fractura fue del 20% a los 3 meses y del 31% al año (31 y 42% para hombres, 16 y 27% para mujeres, respectivamente). La supervivencia a los 5 años fue del 32% (24 y 35% para mujeres y hombres, respectivamente). La tasa de mortalidad estandarizada se mantuvo elevada durante los 5 años de seguimiento, disminuyendo exponencialmente desde los primeros meses tras la fractura (SMR al año: 15,1 (IC 95% 12,2-18,6) para varones, 12,7 (IC 95% 10,7-14,9) para mujeres) y alcanzando una meseta en torno a los dos años de evolución (SMR a los dos años: 5,5 (IC 95% 3,2-9,6) para varones, 6,8 (IC 95% 5,1-9,1) para mujeres), con valores mayores para los pacientes más jóvenes (<75 años).

Conclusiones: La mortalidad tras una fractura de cadera es elevada, y se mantiene a lo largo de los años. El exceso de mortalidad respecto a la población de la misma edad y sexo disminuye exponencialmente desde los primeros meses tras la fractura y alcanza una meseta en torno a los 2 años de seguimiento, sin llegar a igualarse nunca con la población de referencia, y es mayor entre los pacientes más jóvenes. Esto podría deberse a una situación de comorbilidad previa o a la dependencia secundaria a la fractura misma.

33. Factores de riesgo cardiovascular y su relación con el metabolismo óseo y con la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis de inicio

Del Olmo Pérez L, Aguado Acín P, Lojo Olivera L, Coya J, Gil Barato S, Balsa Criado A, Martín Mola E
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Objetivos: La actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide (AR) se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares (CV). En los últimos años se ha planteado además una posible interacción patogénica entre el metabolismo óseo y los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). El objetivo de este trabajo es estudiar la prevalencia de FRCV en nuestros pacientes con artritis de inicio (AI) y su posible relación con aspectos del metabolismo óseo y con la actividad de la enfermedad.

Métodos: Estudio prospectivo que incluye 110 pacientes: edad media 53,1±16,5 años, 83% mujeres, duración de la enfermedad <1 año. En la visita basal se realizó un protocolo: datos sociodemográficos; estudio de osteoporosis; FRAX; parámetros de actividad de la enfermedad; FRCV; analítica (metabolismo óseo, calciol (VD), perfil lipoproteico). Se calcularon los cocientes aterogénicos LDL/HDL y colesterol total/HDL. Análisis estadístico: descriptivo y test no paramétricos

Resultados: La prevalencia de osteoporosis densitométrica fue 24% (43% osteopenia). 20% presentan FRAX cadera >3% y 6%

FRAX global >20%. Un 85% presentaron niveles de VD <30 ng/ml (33% <15). Prevalencia FRCV: 20% tabaquismo, 19% hipertensión arterial (HTA), 3% diabetes, 17% dislipemia (DL), 15% hipertrigliceridemia y 16% IMC >30. Un 10% presentó cociente aterogénico LDL/HDL >3% (riesgo CV moderado) y un 10% un cociente colesterol total/HDL >4,5 (riesgo alto). Se observó una relación significativa inversa entre T-score cadera y los parámetros de actividad VSG (P0,03) y PCR (P 0,03). La presencia de DL e HTA se asoció a un aumento del FRAX global (P 0,01, P 0,00) y de FRAX cadera (P 0,01 y P 0,00). La T-score cadera y columna lumbar mostró valores más bajos sin alcanzar significación, en pacientes con DL. La T-score cadera se relacionó directamente con HTA (p 0,04). Los niveles de VD se relacionaron con colesterol total (P 0,020) y sus fracciones (HDL 0,04, LDL 0,02). Se observó una relación entre FRCV y parámetros de actividad: cocientes aterogénicos con VSG (P 0,04 y P 0,03); DL con DAS 28 (P 0,05), SDAI (P 0,01) y PCR (P 0,01) e HTA con articulaciones tumefactas (P 0,03), así como con parámetros inmunológicos: cocientes con FR (P 0,00, P 0,00) y DL con FR (P 0,01) y anti-CCP (P 0,05).

Conclusiones: En nuestros pacientes con AI parámetros clínicos, analíticos e inmunológicos de actividad se asociaron con un perfil lipídico proaterogénico. Asimismo parece haber una relación entre FRCV (HTA y DL) y el riesgo de fractura que debería ser esclarecida para un mejor conocimiento patogénico de nuestros pacientes con AI.

34. Niveles elevados de esclerostina en la cirrosis biliar primaria. Relación con la colestasis y el remodelado óseo
Gifre L, Guañabens N, Ruiz-Gasp S, Peris P, Monegal A, Dubrueil M, Arias A, Parés A
Hospital Clínic Barcelona

Objetivos: La cirrosis biliar primaria (CBP) se asocia a osteoporosis, cuyo principal mecanismo patogénico es un déficit de formación ósea. La esclerostina es un inhibidor de la vía Wnt que interviene en la regulación de la osteoblastogénesis, y su papel en el desarrollo de patología ósea es poco conocido. Por este motivo se han evaluado los niveles circulantes de esclerostina en la CBP y su relación con la masa ósea, los parámetros de metabolismo mineral y de la enfermedad hepática.

Métodos: Se determinaron los niveles séricos de esclerostina en 80 mujeres con CBP (edad media de 60±11 años) tratadas con ácido ursodeoxicólico y en un grupo control de 50 mujeres de la misma edad. En los pacientes se evaluó el grado de colestasis y de fibrosis hepática mediante una elastografía transitoria (FibroscanR), la masa ósea mediante densitometría lumbar y femoral (DXA) y parámetros del metabolismo mineral (Ca/P, PTH, 25-OHD, P1NP, FA ósea, CTx, NTx y osteocalcina). En 20 pacientes se determinaron nuevamente los niveles de esclerostina transcurridos 5 años.

Resultados: El 75% tenía una baja DMO (24% osteoporosis; 51% osteopenia). Los pacientes con CBP presentaban un aumento significativo de la esclerostina sérica respecto al grupo control (77,6±38,4 vs. 28,7±14,0 pmol/L, p<0,001). Los valores de esclerostina estuvieron más elevados en los pacientes con menos intensidad de la colestasis y se observó una correlación inversa con la fibrosis hepática medida por elastografía (r=-0,284, P=0,043). Además se observó una correlación directa entre la esclerostina y la DMO a nivel lumbar (r=0,333, p=0,004) y femoral (r=0,36, p=0,002), y con la edad. En los 64 pacientes que no recibían tratamiento con bisfosfonatos en el momento de la evaluación, existió una correlación inversa de la esclerostina con los marcadores de formación ósea, P1NP (p=0,04) y osteocalcina (p=0,05) y de resorción ósea, NTx (p=0,01) y CTx (p=0,05). La osteocalcina disminuyó de forma significativa en los pacientes que se evaluaron a los 5 años (99,4±35,4 vs. 60,0±31,0 pmol/L, p<0,001).

Conclusiones: En la cirrosis biliar primaria hay un aumento de esclerostina que se relaciona con la masa ósea y la gravedad de la enfermedad. La asociación inversa con los marcadores de formación ósea indicaría que la esclerostina elevada juega un papel en la disminución de la formación ósea en esta enfermedad hepática.

35. Evaluación de las pautas de prescripción de fármacos a ancianos en el Área de Salud de Plasencia, previo a sufrir una fractura de cadera
Pedrera Zamorano JD, Gómez González MA, Róncero Martín R, Calderón García JF, Regueira Daza J, Morán García JM
Universidad de Extremadura. Cáceres

Objetivos: Describir la medicación prescrita a ancianos del Área de Salud de Plasencia (Cáceres) antes de sufrir una fractura de cadera.

Métodos: Estudio retrospectivo realizado sobre pacientes ingresados por fractura de cadera en el Hospital Virgen del Puerto de Plasencia entre enero de 2007 y diciembre de 2008. Cada paciente fue clasificado por edad, sexo y otros factores. Se reclutaron un total de 233 pacientes y se identificaron los fármacos que estaban tomando al momento del ingreso.

Resultados: Ciento setenta y tres pacientes (74,24%) estaban tomando antihipertensivos, diuréticos o cardiotónicos. El segundo grupo en cantidad estaba formado por pacientes prescritos

con antiagregantes plaquetarios (36,9%; n=86), seguidos de benzodicepínicos e hipnóticos (35%; n=82) y antidepresivos y anti-cócticos (30,04%; n=70). El análisis de correlación indicó que existe una relación significativa y positiva entre la prescripción de anticoagulantes (p=0,0021) o corticoides (p=0,0317) y la presencia de fractura de cadera. No hemos observado diferencias en el consumo de fármacos entre géneros. Se observó polifarmacia en un 18,9% de la muestra.

Conclusiones: La polifarmacia definida como el consumo de cuatro o más fármacos al día y por pacientes es muy prevalente entre pacientes ancianos con fractura de cadera en el área de estudio. Una alta proporción de pacientes tiene prescritos fármacos para la prevención de la patología cardiovascular que pueden interferir con el metabolismo óseo. Las medicaciones prescritas a los pacientes ancianos con fractura de cadera deberían ser revisadas después de éstas ya que podrían afectar a la evolución del proceso.

36. Resultados del tratamiento con cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo primario: calcemia y cambios gammagráficos tras 6 meses
Muñoz-Garach A, Fernández-García D, Gómez-Pérez A, Martínez del Valle-Torres MD, Amrani-Raissouni T, Sebastián Ochoa A, Jiménez-Hoyuelo García JM, Tinahones-Madueño FJ
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

La paratiroidectomía es el tratamiento de elección en el momento actual para los pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP). Sin embargo, no todos son candidatos a intervención o la rechazan.

Estudios previos en hiperparatiroidismo secundario muestran una disminución en la captación de radiofármaco tras el tratamiento con cinacalcet como consecuencia de una disminución de la actividad secretora de las glándulas paratiroides. Sin embargo esto no ha sido estudiado en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Objetivos: Evaluar la experiencia clínica y los cambios en la captación gammagráfica de los adenomas paratiroides en pacientes en tratamiento con cinacalcet con HPTP.

Métodos: Se recogieron los datos de los pacientes en tratamiento con cinacalcet entre 2009-2012. Se evaluaron datos demográficos y analíticos: perfil glucémico, lipídico, calcio-fósforo, vitamina D y PTH.

Además, se evaluaron los cambios gammagráficos de un total de 16 pacientes (4 negativos). Se determinó: índice de captación (estimado como porcentaje) medio y máximo en las imágenes obtenidas tanto en fase precoz (a los 15 minutos de la administración del contraste) como tardía (una hora después de la dosis del radiofármaco) y se reevaluaron tras haber recibido tratamiento con cinacalcet durante un periodo mínimo de 3 meses. La

medición gammagráfica se hizo tanto cualitativa como semicuantitativa.

Resultados: Un total de 27 pacientes están recibiendo tratamiento con cinacalcet, 10 son hombres y 17 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 65 años. El perfil medio calcio-fósforo fue: calcio inicial 11,34±1,12 mg/dl; fósforo inicial 2,62±0,38 mg/dl y PTH-i inicial 260,96±190,04 pg/ml. La dosis de cinacalcet fue de 30 mg en el 80% de los pacientes y de 60 mg el 20%. Del total de pacientes analizados, según la escala cualitativa el 75% disminuyeron su captación en la gammagrafía realizada tras un periodo de tratamiento, 12% obtuvieron iguales resultados en cuanto al nivel de captación. Uno de los pacientes no evidenció captación en una primera prueba localizándose en la gammagrafía post tratamiento el adenoma. Sin embargo en la escala cuantitativa aunque existe una tendencia a la significación estadística no se encuentran diferencias entre pre y post ni en las valoraciones medias ni máximas ni en fase precoz ni tardía de captación. El tratamiento con dosis variables de cinacalcet produjo una disminución significativa tanto de los niveles de calcio (p<0,001) como de los niveles de PTH (p<0,05). Los valores medios bajo tratamiento fueron: calcio 9,62±1,19 mg/dl, fósforo 2,77±0,63 mg/dl; PTH-i 179,41±119,9 pg/ml. Sólo uno de los pacientes tuvo que abandonar el tratamiento por intolerancia.

Conclusiones: El tratamiento con cinacalcet resulta eficaz en la disminución de los niveles de calcio en pacientes con HPTP que no son candidatos a cirugía bien por sus características clínicas como por sus comorbilidades.

Además parece disminuir la captación gammagráfica de los adenomas paratiroides tras un periodo mínimo de 6 meses de tratamiento. Son necesarios futuros estudios que valoren la relevancia clínica de este hallazgo.

37. Masa ósea en una cohorte de pacientes con anorexia nerviosa

Muñoz-Garach A, Fernández-García D, García-Alemán J, Cornejo-Pareja I, Sebastián Ochoa A, Tinahones-Madueño FJ
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

La asociación entre anorexia nerviosa (AN) y baja masa ósea se conoce desde estudios previos. La pérdida de hueso supone alteraciones hormonales y nutricionales, aunque su contribución exacta no está claramente establecida.

Objetivo: Se comparó la masa ósea en pacientes con AN con mujeres de peso similar sin ningún criterio para la AN, y con un tercer grupo de mujeres sanas, con peso normal, ajustadas por edad.

Métodos: El estudio incluyó a cuarenta y ocho pacientes con AN, veintidós mujeres sanas eumenorreicas con bajo peso (grupo LW; IMC <18,5 kg/m²) y veinte mujeres sanas con un IMC >18,5 kg/m² (grupo control), de similar edad. Se midió la masa magra, porcentaje de masa grasa, masa ósea (CMO) y densidad mineral

ósea en columna lumbar (DMO LS) y total (TBMD). Se midieron parámetros antropométricos, leptina y hormona de crecimiento.

Resultados: El grupo control tuvo una mayor densidad mineral ósea y lumbar que los otros grupos, sin diferencias entre la AN y el grupo de bajo peso.

No se encontraron diferencias en la TBMD, LS DMO y CMO total entre el tipo restrictivo (n 25) y el exceso de purga (n 23) en los pacientes con AN. En un peso, mínimo (P=0,002) y porcentaje de masa grasa (p=0,02) explicó la DMO de la variación LS (r2 0,48) y el peso mínimo (R2 0,42, p=0,002) para tBMD en el análisis de regresión múltiple. En el grupo de PV, el IMC explicó la DMO LS (r2=0,72; P=0,01) y tBMD (r2=0,57; P=0,04).

Conclusiones: Los pacientes con AN tienen DMO similar a las mujeres sanas delgadas. Otros parámetros antropométricos podrían contribuir más significativamente que la deficiencia de estrógenos en la consecución de una masa ósea máxima en los pacientes con AN.

38. Estudio de la cohorte de mujeres postmenopáusicas de Albacete: evaluación a los 10 años. Análisis de los datos epidemiológicos, tratamiento e incidencia de fracturas no vertebrales

Blázquez Cabrera JA, Navarro Casado L, Navarro Martínez A
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Objetivos: En el año 2000 seleccionamos una muestra de mujeres postmenopáusicas recientes para un estudio de osteoporosis, cuyos datos ya fueron analizados y publicados en su momento. Ahora hemos hecho una evaluación de la cohorte a los 10 años. El objetivo del presente estudio es un análisis de los datos epidemiológicos más relevantes, tratamientos recibidos e incidencia de fracturas no vertebrales.

Métodos: 208 mujeres de 50 a 55 años (media 53,3±1,6 años) fueron seleccionadas al azar, en la provincia de Albacete (España), durante los años 1999-2000. Todas las mujeres eran postmenopáusicas, de 6 a 36 meses y no tenían enfermedades ni tomaban fármacos que pudieran afectar al metabolismo óseo. Hemos hecho una evaluación de la cohorte a los 10 años, que incluye una encuesta dietética de calcio de los lácteos, incidencia de fracturas y otros eventos clínicos, densitometría, marcadores óseos y tratamientos recibidos. En este trabajo analizamos los datos epidemiológicos más relevantes, tratamientos recibidos e incidencia de fracturas.

Resultados: De las 208 mujeres al inicio del estudio, han acudido a la evaluación a los 10 años 191 mujeres (91,8%). Hasta el momento, hemos analizado los datos epidemiológicos y clínicos de 174 mujeres.

Datos epidemiológicos generales. Hemos estudiado 174 mujeres con una media de edad de 63,9±1,6 años (rango de 61,1 a 67,1 años), edad de la menarquia 12,8±1,5 años (9-18 años), edad de

la menopausia 51,1±1,6 años (48-55 años), años fértiles: 38,3±2,2 (32-43). Datos antropométricos: estatura 154,3±5,5 cm (previa, 155,6±5,5 cm), peso 69,4±10,8 Kg (previo, 67,9±10,6 Kg), IMC 29,3±4,9 Kg/m² (previo, 28,1±4,5 Kg/m²), envergadura 157,8±7,4 cm (previa, no medida).

La ingesta actual de calcio de lácteos fue 804±381 mg (previa, 804±381 mg). Hábitos de vida. Son fumadoras en la actualidad 17 (9,8%), ex-fumadoras 15 (8,6%). Realizan actividad física moderada 33 (19%), ligera 95 (54,6%), sedentarias 28 (16,1%), movilidad reducida 18 (10,3%). La exposición al sol ha sido elevada en 15 (8,6%), suficiente 120 (69%), muy baja 36 (20,7%).

Tratamientos: 7 mujeres (4%) habían recibido terapia de reemplazo hormonal (TRH), con una mediana de duración de 3,5 años (1-9 años). 83 mujeres (47,7%) habían recibido otros tratamientos para la osteoporosis, con la siguiente distribución por tipo fármaco: calcio 78 (44,8%), vitamina D 79 (45,4%), raloxifeno 22 (12,6%), ibandronato 17 (9,8%), alendronato 13 (7,4%), risedronato 12 (6,9%), ranelato de estroncio 7 (4%). Fracturas: 22 mujeres (12,6%) han tenido alguna fractura no vertebral, principalmente de muñeca (9 casos) y húmero (5 casos).

Conclusiones: 1) La respuesta de las mujeres de nuestra cohorte para la evaluación a los 10 años ha sido muy buena (superior al 90%). 2) Encontramos una media de ingesta de calcio de lácteos bastante elevada y sin variación prácticamente respecto al inicio, hace 10 años. 3) Casi la mitad de las mujeres habían recibido algún tratamiento para la osteoporosis, principalmente calcio y vitamina D. Entre los fármacos activos predominan los bisfosfonatos y el raloxifeno. 4) La incidencia de fracturas no vertebrales ha sido baja (12,6%). Las localizaciones predominantes son muñeca y húmero, como cabe esperar por la edad de las mujeres.

39. Variables antropométricas y dietéticas determinantes de densidad mineral ósea cortical y trabecular en mujeres premenopáusicas sanas de Extremadura

Pedreira Zamorano JD, Lavado García JM, Rey Sánchez P, Morán García JM, Santos Velasco J, García Martínez V
Universidad de Extremadura

Objetivos: Hemos investigado los factores biológicos, antropométricos y dietéticos que son determinantes de la densidad mineral ósea volumétrica en mujeres premenopáusicas sanas de Extremadura.

Métodos: Se han estudiado 330 mujeres sanas premenopáusicas (42,79±6,36 años de edad media) seleccionados sobre la base de no haber cambiado sus hábitos alimentarios, no fumar, no hacer ejercicio, y teniendo un peso en el intervalo de 70% a 130% de sus pesos ideales. La densidad mineral ósea volumétrica cortical+subcortical (DMOC) y trabecular (DMOT) se evaluaron mediante tomografía computarizada periférica (Stratec 2000). La ingesta dietética se midió mediante encuesta de 7 días que evaluó la dieta y los alimentos que intervienen en el metabolismo

del calcio. Las mujeres fueron estratificadas en grupos de acuerdo a la ingesta de calcio que se considera normal (800-1.200 mg/d) (n=114), baja (<800 mg/d) (n=105) y elevada (>1.200 mg/d) (n=111) respectivamente. Las ingestas de proteínas fue de 1,131±0,486, 1,389±0,375 y 1,709±0,616 g/k/d en mujeres con ingesta baja, normal y elevada de calcio respectivamente. Las RDA de proteínas para el grupo es de 0,8 g/kg/d.

Resultados: En los análisis de regresión múltiple para la DMOC en las mujeres con una ingesta normal de calcio ninguna variable fue significativa; en las que tenían una ingesta baja de calcio fueron determinantes positivo la ingesta de proteínas y negativo el índice de masa corporal (IMC) y en las que tenían una ingesta elevada de calcio es determinante negativo el índice calcio/fósforo (mg/mg) (p<0,01). Respecto a la DMOT solamente fueron determinantes de forma positiva la ingesta de proteínas y negativa el IMC (p<0,002, en ambos) en el grupo de mujeres con ingesta normal de calcio.

Conclusiones: En mujeres premenopáusicas sanas debemos garantizar una ingesta adecuada de calcio que nos permita el mejor aprovechamiento de los nutrientes que afectan la DMOC y DMOT.

40. Consenso sobre los criterios de derivación de la paciente con osteoporosis postmenopáusicas: cómo se debería manejar la patología y cómo creen los expertos que se tratará en el futuro

Del Pino Montes J¹, Blanch J², Moro Álvarez MJ³, Valero Díaz de Lamadrid C⁴, Nogués Solán X⁵, Canals L⁵, Lizán Tudela L⁶

1 Hospital de Salamanca; 2 Hospital del Mar. Barcelona; 3 Hospital de la Cruz Roja. Madrid; 4 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria); 5 Amgen S.A. Barcelona; 6 Outcomes'10. Castellón

Existe una gran variabilidad en el manejo de la osteoporosis postmenopáusica (OPM). Se precisan documentos de consenso que delimiten el campo de actuación de cada una de las especialidades y la interacción entre ellas en la práctica clínica.

Objetivos: Como paso previo a la realización de un consenso de derivación, nos planteamos la identificación de los aspectos del manejo clínico cuya optimización en el futuro es altamente deseable, así como su posibilidad de implementación.

Métodos: Técnica Delphi con dos rondas de consulta para obtener un consenso sobre diferentes aspectos de la OPM. Participaron en el estudio 38 expertos, pertenecientes a diversas especialidades médicas y a 13 Sociedades Científicas Nacionales. El primer cuestionario surgió de la revisión de la literatura y de las aportaciones del comité científico. Los expertos consultados debían expresar sus deseos y pronósticos sobre el tema tratado. A partir de los resultados obtenidos en la primera ronda se rea-

lizó el segundo cuestionario. Los expertos puntuaron en una escala tipo Likert (1=desacuerdo, 9=acuerdo). Se calculó la distribución de las puntuaciones en tres rangos: 1-3 (negación), 4-6 (indeterminación), 7-9 (afirmación). Se consideró alcanzado el consenso cuando el 75% o más de los expertos consultados puntuaron entre 7 y 9 (acuerdo), o puntuaron entre 1 y 3 (rechazo).

Resultados: Se alcanzó consenso en el 75% de las puntuaciones dadas, entre las que destacaron, como deseos con probabilidad de ocurrencia: la mejora en los tiempos de espera para la realización de densitometrías óseas, la valoración rutinaria de factores de riesgo y la implicación de Atención Primaria y Reumatología en el tratamiento y seguimiento de la OPM sin fractura. Como cuestiones deseables con pronóstico poco probable destacaron: el empleo de protocolos de actuación, de interconsulta y derivación, el empleo de instrumentos de valoración (escala o cuestionarios de evaluación) y la implicación de unidades multidisciplinarias en el manejo de la OPM con fractura, así como el manejo ambulatorio de la fractura, ingreso hospitalario de la paciente con fractura y prevención de una segunda fractura.

Conclusiones: Se deberían centrar los esfuerzos en las cuestiones con alta divergencia entre el deseo y el pronóstico de los expertos. Sin embargo, la disponibilidad de recursos y la organización de los servicios, limitan la implicación más activa de determinadas especialidades.

PÓSTERS:**SESIÓN 2****41. Efecto de la obesidad mórbida sobre el metabolismo óseo**

Moro Álvarez MJ, Martín Timón I, Martín García-Almenta M, Sanz Baena S, Carvajal Balaguera J, Cerquella Hernández C, Lacasa Marzo J
Hospital de la Cruz Roja. Madrid

Clásicamente la obesidad se consideraba un factor protector de osteoporosis, pero los últimos estudios clínicos y epidemiológicos indican un aumento del riesgo de fractura en estos pacientes sugiriendo que el aumento de peso, y sobre todo a expensas de tejido adiposo, puede afectar al metabolismo óseo por diversos factores etiopatogénicos.

Objetivos: Valorar el estado de salud ósea en pacientes con obesidad mórbida.

Métodos: Se han estudiado 74 pacientes, 23 hombres y 51 mujeres, con obesidad mórbida (IMC medio de 48,5±6,4) y edad media de 45,6±10 antes de someterse a cirugía bariátrica en nuestro hospital. Solo 15 de las mujeres eran postmenopáusicas. La densidad mineral ósea (DMO) se determinó por densitometría DXA Hologic® QDR4500 [columna lumbar L2-L4 (CL), cadera derecha en cuello femoral (CF) y fémur total (FT)] y Ultrasonidos Sahara® (calcáneo). 42,7% de los pacientes presentaban antecedentes de fracturas, todas ellas no vertebrales siendo el factor de riesgo predominante el ser fumador en un 22,2% de los casos. Se determinaron además marcadores de remodelado óseo de resorción (CTX) y formación (P1NP), PTH y niveles séricos de 25hidroxivitamina D.

Resultados: Observamos un discreto aumento de los marcadores de formación ósea solo en las mujeres postmenopáusicas, P1NP 42,8±21,17 ng/ml (c.n <37,1), siendo normal en el resto de los grupos: 39,66±28,04 ng/ml mujeres premenopáusicas (c.n <30,1) y 30,93±11,11 ng/ml hombres (c.n <36,4). Sin embargo la resorción no estaba alterada en ninguno de los grupos: CTX 0,39 ng/ml mujeres postmenopáusicas (c.n <0,6), 0,29 ng/ml mujeres premenopáusicas (c.n <0,3) y 0,23 ng/ml hombres (c.n. <0,3). Igualmente solo las mujeres postmenopáusicas presentaban déficits de vitamina D con niveles de 11,95±4,45 ng/ml junto a leve incremento de PTH 68,48 pg/ml (c.n 11-65), para el resto de los grupos los valores fueron normales. La DMO estaba disminuida en 18,8% de los casos (7 pacientes osteopénicos y 6 osteoporóticos), globalmente los valores fueron de CL 1,024±0,127 g/cm², CF 0,870±0,262 g/cm², FT 1,047±0,168 g/cm². Comparando los subgrupos, las mujeres postmenopáusicas presentaban una DMO más baja que las premenopáusicas en CF. Todos los pacientes presentaron normalidad en los valores de ultrasonografía.

Conclusiones: Un 18,8% de nuestros pacientes con obesidad mórbida tienen una DMO más baja de lo esperado para su edad, demostrándose en las mujeres postmenopáusicas un déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario que pudieran condicionar que esta disminución sea fundamentalmente a nivel de CF a pesar de un discreto aumento en los marcadores de formación ósea.

42. Seguridad y eficacia de PTH 1-84. Estudio observacional y retrospectivo
Calvo Catalá J¹, González-Cruz Cervellera M², Pastor Cubillo MD³, Rueda Cid A¹, Campos Fernández C¹, Beltrán Catalán E¹
1 Consorcio Hospital General Universitario de Valencia; 2 Seguridad y Eficacia de PTH 1-84. Estudio observacional y retrospectivo (Valencia)

La hormona paratiroidea (PTH) y determinados fragmentos de la misma, son fármacos osteoformadores que aumentan la masa ósea, reducen el riesgo de fractura y mejoran la calidad del hueso. El estudio TOP es el estudio clínico fundamental de PTH (1-84), aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos y comparativo con placebo, de 18 meses de duración, que incluye a 2.532 mujeres postmenopáusicas con OP. Se aleatorizó a las pacientes a recibir 100 mcgr de PTH (1-84) (n=1.286) o placebo (n=1.246). Se incluyeron en el estudio pacientes con hipercalcemia leve (hasta 10,7 mg/dl), con hipercalcemia leve (hasta 7,6 mmol/Ca/24h.) y no se determinaron niveles de vitamina D ni de PTH. La hipercalcemia y la hipercalcemia fueron los acontecimientos adversos más frecuentes aunque no graves, pero motivó que la ficha técnica de la PTH 1-84 recomiende controles de calcio en los meses 1, 3 y 6 de su administración. Si se hubiera tenido en cuenta las hipercalcemias (leves), niveles de PTH y vitamina D, basales, empleando criterios de inclusión más estrictos, posiblemente, no hubieran aparecido tantas hipercalcemias. La no-exclusión de pacientes con carencias de vitamina D justifica la posibilidad de que estas pacientes presentaran aumento en la secreción de PTH endógena que provocara hipercalcemia cuando se administran suplementos de vitamina D y PTH exógena. Si en la práctica clínica habitual se incluyen las determinaciones basales de calcio, vitamina D y PTH en sangre así como de calciuria, para la exclusión diagnóstica de osteoporosis secundarias, vamos a poder observar cómo se comportan estos parámetros tras la administración de PTH 1-84 a

pacientes que parten de la normalidad de los mismos.

Objetivos: Evaluar en condiciones de práctica clínica habitual, la eficacia y seguridad en pacientes diagnosticados de osteoporosis primaria con valores basales normales de calcio (en sangre y orina), de PTH y de vitamina D, que hayan sido tratadas con PTH (1-84) durante un periodo de 24 meses. Y analizar los mismos parámetros a los 36 meses teniendo en cuenta el tratamiento posterior a la PTH.

Métodos: Estudio post-autorización de tipo observacional, retrospectivo. Se recogen datos de 50 pacientes tratados en nuestro Servicio con PTH desde el 1/06/2007 hasta la fecha de revisión de historias clínicas.

Resultados: Tras un análisis de estadística descriptiva para todas las variables (en todos los casos los intervalos de confianza aplicados serán del 95% (IC 95%); para todas las comparaciones se considerará un nivel de significación estadística de 0,05), se describen las características demográficas y clínicas de los pacientes que inician un tratamiento con PTH (1-84), en la práctica clínica habitual. Se determinan los niveles de calcio en sangre y en orina, PTH, fosfatasa alcalina y vitamina de D al inicio y fin de tratamiento (24 meses) así como a los 36 meses de la visita basal. Se analiza la evolución de la densitometría a los 36 meses y se evaluará la incidencia de nuevas fracturas en los pacientes que han sido tratados, a los 24 y a los 36 meses.

Discusión: El tratamiento con PTH 1-84 se ha mostrado seguro, eficaz y bien tolerado en nuestra población de estudio. La población osteoporótica estudiada presenta un alto riesgo de fractura.

Conclusiones: Es importante realizar una determinación basal de los distintos parámetros del metabolismo fosfo-cálcico por un doble motivo: por un lado, poder comparar con los valores de los controles posteriores y por otro, seleccionar la paciente adecuada de cara a evitar posibles efectos secundarios.

43. Niveles de vitamina D en población inmobilizada de nuestra región. La cohorte Camargo

Olmos Martínez JM¹, García Velasco P², Hernández Hernández JL¹, Martínez García J¹, Valero Díaz de Lamadrid C¹, González Macías J¹
1 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria); 2 Centro de Salud de Camargo (Cantabria)

Objetivos: Conocer los niveles de vitamina D y PTH en población inmobilizada de nuestra región.

Métodos: Se han estudiado 125 personas inmobilizadas (37 varones y 88 mujeres) con edades comprendidas entre 53 y 101 años (85±8 años). Un 75% de los sujetos vivían en su domicilio habitual, residiendo en instituciones geriátricas el 25% restante. Ninguna de ellas recibía tratamiento con antiresortivos, glucocorticoides o suplementos de vitamina D. En todas las personas incluidas en el estudio se recogieron los datos sociodemográficos y clínicos, y se determinaron los niveles séricos de 25OH vitamina D3 (25OHD) y parathormona (PTH) mediante electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche).

Resultados: La media de la concentración de 25(OH)D fue de 10,4±7,7 ng/ml, y la mediana de 7,6 ng/ml, situándose el rango intercuartílico entre 4,4 y 13,9 ng/ml. Los valores de vitamina D

fueron semejantes en ambos sexos (mujeres: 10,4±8,2 ng/ml; varones 10,6±6,6 ng/ml). Las personas que vivían en su domicilio habitual presentaron una concentración de 25(OH)D mayor que la de los residentes en instituciones geriátricas (11,4±8,0 ng/ml frente a 7,5±6,3 ng/ml, respectivamente; p<0,006). El 97% de los sujetos presentaban valores de 25(OH)D por debajo de los 30 ng/ml, mientras que el 86% y 62% de los casos los valores de vitamina D fueron inferiores a los 20 ng/ml y 10 ng/ml, respectivamente. La prevalencia de hipovitaminosis D fue mayor en los ancianos institucionalizados. La concentración media de PTH fue de 80,5 pg/ml, y la mediana de 70,3 pg/ml con un rango intercuartílico entre 49,3 y 92,7 pg/ml. No se observaron diferencias entre ambos sexos, ni tampoco entre las personas que vivían en su domicilio o en instituciones geriátricas (69,9 [50,4-90,5] pg/ml vs. 72,8 [47,6-102,4] pg/ml). El 56% de la población inmobilizada presentó valores mayores de 65 pg/ml (límite superior de la normalidad).

Conclusiones: En la población inmobilizada de nuestra región se observa una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D y una muy alta prevalencia de insuficiencia. Los niveles medios de PTH se sitúan en torno a 80 pg/ml, valor que se encuentra por encima del límite superior de la normalidad.

Estudio financiado por el ISCIII (P111/01902).

44. Efecto de odanacatib sobre la densidad mineral ósea DMO y seguridad global para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas previamente tratadas con alendronato

Palacios S¹, De Villiers T², Bonnick S³, Odio A⁴, Chapurlat R⁵, B Scott B⁶, Le Bailly de Tillegem C⁷, DaSilva C⁸, Leung A⁹, Gurner D¹⁰
1 Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer. Madrid; 2 Faculty of Health, Sciences, Stellenbosch University (Western Cape, EE.UU.); 3 Clinical Research Center of North Texas (Texas, EE.UU.); 4 Alta California Medical Group (California, EE.UU.); 5 INSERM U1033, Université de Lyon (Rhône-Alpes, Francia); 6 Merck & Co, Inc (New Jersey, EE.UU.)

Objetivos: Odanacatib (ODN) es un potente inhibidor oral de la catépsina K desarrollado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Este estudio evalúa los efectos de ODN 50 mg/semana sobre la DMO y los marcadores bioquímicos de recambio óseo, y la seguridad y tolerabilidad en pacientes tratados previamente con alendronato (ALN) (dosis diaria o semanal) durante ≥3 años.

Métodos: Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 meses de duración. El objetivo primario fue el % de cambio de DMO en cuello femoral (CF) en el mes 24. 243 mujeres postmenopáusicas ≥60 años con baja DMO (Rango de T-score -3,5 a -2,5 incluido) en cadera total, CF o trocánter, sin historia de fractura de cadera y tratadas con ALN durante ≥3 años se aleatorizaron (ratio 1:1) a recibir ODN 50 mg/semana o placebo semanal durante 24 meses. Todas las pacientes recibieron vitamina D3 5.600 IU/semana y suplementos de calcio (hasta

1.200 mg/día). La DMO se midió mediante DXA en la visita basal, a los 6, 12 y 24 meses. Los marcadores bioquímicos de recambio óseo (s-CTX, u-NTx, s-BSAP y s-PINP) se midieron en la visita basal, a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.

Resultados: En el grupo placebo, la DMO del CF y trocánter no fueron significativamente diferentes en los primeros 12 meses respecto a los basales, pero sí hubo un descenso significativo considerando el periodo completo de los 24 meses (-0,94% y -1,35%, respectivamente). La DMO en cadera total disminuyó de manera lineal desde basal hasta los 24 meses (-1,87% a los 24 meses). La DMO en columna lumbar (CL) no fue significativamente diferente durante todo el estudio.

En el grupo de ODN, los cambios de DMO desde basal a los 24 meses fueron significativos respecto a placebo en todas las localizaciones medidas (1,73% en CF, 1,83% trocánter, 0,83% en cadera total y 2,28% en columna lumbar). ODN 50 mg/semana disminuyó significativamente el marcador de resorción ósea u-NTx/Cr, y aumentó significativamente los marcadores de formación ósea s-PINP y s-BSAP, comparado con placebo. El aumento observado en el s-CTX fue inesperado.

Los acontecimientos adversos de los dos grupos fueron comparables. El perfil de seguridad entre ODN 50 mg/semana y placebo fue similar.

Conclusiones: En este estudio ODN proporcionó aumentos de la DMO en mujeres osteoporóticas tras tratamiento con ALN. Los resultados de los biomarcadores sugieren que ODN disminuye la resorción preservando la formación ósea.

45. Estudio de los niveles de 25 OHD y de la densidad mineral ósea en pacientes con protoporfiria eritropoyética

Martínez Díaz-Guerra G, Allo G, Garrido-Astray M, Enríquez de Salamanca R, Hawkins Carranza F

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Objetivos: La protoporfiria eritropoyética (PPE) es una enfermedad hereditaria caracterizada por fotosensibilidad cutánea dolorosa. Los pacientes afectados de PPE deben evitar la exposición solar con vestimenta adecuada y uso de filtros solares. Estas medidas podrían afectar a la síntesis cutánea de la vitamina D y por tanto al metabolismo mineral. No existe descripción en la literatura sobre la masa ósea en esta enfermedad. Nuestro objetivo fue estudiar la prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en pacientes con PPE, así como investigar el impacto sobre el metabolismo mineral y la densidad mineral ósea.

Métodos: Estudio transversal de 10 pacientes con PPE (mediana de edad, 25 años; rango 22-55; 4 varones y 6 mujeres). Se estudiaron parámetros clínicos y bioquímicos (incluyendo niveles séricos de 25OH vitamina D, iPTH), y densidad mineral ósea (BMD) mediante DXA. Los niveles de 25OHD se obtuvieron entre los meses de febrero y junio.

Resultados: La mediana de 25OHD fue 19,65 ng/ml [17,50; 24,80]. 5 pacientes presentaban deficiencia de vitamina D (25OHD <20 ng/ml) y 4 presentaban 25OHD en rango de insuficiencia (20-30 ng/ml). No se observó correlación entre niveles de 25OHD y niveles de protoporfirina sérica ni protoporfirina libre intraeritrocitaria. Los niveles de iPTH fueron significativamente mayores ($p=0,020$) en mujeres (mediana 70,4 pg/ml [51-71,8]) que en varones (33,5 pg/ml [18,4-41,6]).

La mediana de la T-score lumbar estaba en el rango de osteopenia, tanto en mujeres (T-score lumbar -1,5 [-2,3;-1,0]) como en varones (-1,9 [-2,4;-0,7]). En las mujeres, la T-score del cuello femoral también se encontraba en el rango de osteopenia (-1,2 [-1,6;-0,6]). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la BMD lumbar o femoral en pacientes con deficiencia de 25OHD respecto a los que presentaban niveles de 25OHD >20 ng/ml.

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de osteopenia e insuficiencia de vitamina D en pacientes afectados de PPE. No se ha encontrado una relación directa con los niveles de protoporfirina, por lo que deben investigarse otros factores. La vigilancia de los niveles de 25OHD en pacientes con PPE debería ser rutinaria, suplementando con calcio y vitamina D en los casos que lo requieran.

46. Expresión de genes marcadores de células osteoblásticas a partir de células mononucleares circulantes en sangre periférica de pacientes con DM1Giner García M¹, Pérez Temprano R¹, Miranda Díaz C¹, Vázquez Gámez MA², Montoya García MJ¹, Miranda García MJ¹, Pérez-Cano R¹*1 Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla; 2 Universidad de Sevilla*

Entre las células mononucleares de sangre periférica se hallan precursoras osteoblásticas, señalándose que el número de éstas guarda relación con la actividad de formación ósea. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se asocia a un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas y, recientemente, se ha descrito una disminución de precursores osteogénicos circulantes en la tipo 2.

Objetivos: Estudiar la expresión de genes implicados en la diferenciación y proliferación osteoblástica (Runx2, Osterix, osteocalcina) y en el control del remodelado óseo (RANKL, esclerostina) en células mononucleares de pacientes con DM1.

Métodos: Estudiamos en 4 pacientes con DM1 (29-35 años) y en 5 personas sanas, de edad comparable, la expresión de genes Runx2, Osterix, osteocalcina (BGLAP), RANKL y esclerostina (SOST), por PCR *real time*, utilizando como gen de referencia el 18S. Para ello se ha extraído ARN a partir de células mononucleares de sangre periférica, separadas mediante gradiente de densidad (Ficoll-HyPaque) y choque hipoosmótico. Se valoró la

DMO de columna y cadera (Hologic-Discovery) y como parámetros bioquímicos séricos: Glucosa, HbA1c, marcadores de remodelado óseo (FAO, P1NP, *beta-crosslap*), IGF-1 y PTH.

Resultados: El grupo de pacientes DM1 presentan significativamente menor expresión de RANKL (0,33±0,09 u.r.; $p=0,02$), de SOST (0,089±0,04 u.r.; $p=0,002$) y de Osterix (0,19±0,06 u.r.; $p=0,001$). La expresión de Runx2 y BGLAP fue comparable entre ambos grupos. Observamos una correlación negativa entre los niveles de glucosa y RANKL ($r=-0,839$; $p=0,018$), SOST ($r=-0,783$; $p=0,037$) y Osterix ($r=-0,767$; $p=0,026$), al igual que entre HbA1C y RANKL ($r=-0,93$; $p=0,02$), SOST ($r=-0,968$; $p=0,000$) y Osterix ($r=-0,97$; $p=0,000$).

Los años de evolución de la enfermedad también influyeron negativamente sobre la expresión de SOST ($r=-0,999$; $p=0,022$) y Osterix ($r=-0,986$; $p=0,014$).

Conclusiones: Las expresiones de los genes implicados en la diferenciación y proliferación osteoblástica (Osterix) y en el control del remodelado óseo (RANKL, y esclerostina) procedentes de células mononucleares de sangre periférica, se ven alteradas en pacientes con DM1. Estas alteraciones génicas se ven influidas por el mal control metabólico y los años de evolución de la enfermedad. Todo ello apunta directamente a la alteración de metabolismo hidrocarbonado como responsable de los trastornos en el metabolismo óseo que lleva al mayor riesgo de fracturas en estos pacientes.

47. Alendronato semanal versus ibandronato mensual en la osteoporosis de la cirrosis biliar primaria: resultados de un estudio aleatorizado a dos años

Guañabens N, Monegal A, Muxi A, Cerdá D, Gifre L, Peris P, Pons E, Pares A

Hospital Clínic Barcelona

Objetivos: Pocos estudios han evaluado el tratamiento de la osteoporosis de la cirrosis biliar primaria (CBP). Se ha descrito que el alendronato (70 mg/s) es eficaz para aumentar la masa ósea de los pacientes con CBP y tiene pocos efectos adversos. Sin embargo, se desconoce si el tratamiento con ibandronato es eficaz y bien tolerado en esta enfermedad. El objetivo ha sido evaluar la eficacia de una dosis semanal de alendronato (70 mg) en comparación con una dosis mensual de ibandronato (150 mg) sobre la masa ósea y los marcadores óseos en la CBP. Además, analizar la tolerancia y adherencia terapéutica.

Métodos: Se aleatorizaron 42 mujeres con CBP (64,3±1,4 años) con osteoporosis y/o fractura por fragilidad asociada a masa ósea baja, para recibir alendronato (n=22) o ibandronato (n=20) durante 2 años. Además de las pruebas hepáticas, se determinó al inicio y cada 6 meses, la densidad mineral ósea (DMO) lumbar y de fémur proximal (DXA), los niveles de 25-OH-D, PTH y los marcadores óseos (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, P1NP, CTx y NTx). Se valoró la incidencia de fracturas y la adherencia con el cuestionario de Morisky-Green.

Resultados: No existieron diferencias significativas basales en la edad, DMO y gravedad de la colestasis entre grupos. Completaron el tratamiento 19 pacientes con alendronato (2 abandonos por efectos adversos digestivos leves y uno por interrupción del tratamiento) y 14 pacientes con ibandronato (1 abandono por patología intercurrente, 2 por violación de protocolo, 2 por efectos adversos digestivos leves y 1 por dolor osteoarticular). A los 2 años de tratamiento se observaron aumentos significativos de la DMO lumbar para alendronato (0,875±0,02 a 0,913±0,03 g/cm²; $p<0,001$) e ibandronato (0,899±0,02 a 0,949±0,03 g/cm²; $p<0,001$), con cambios del 4,5 y 5,7%, respectivamente. La DMO en fémur total aumentó significativamente en los pacientes con alendronato ($p=0,04$) aunque la tasa de incremento fue similar en ambos grupos (2,0 *vs.* 1,2%). Las dos pautas se asociaron a una disminución precoz y de similar magnitud de los marcadores óseos. Solo un paciente con ibandronato presentó una fractura vertebral. La adherencia fue superior para el ibandronato con un promedio de Morisky-Green significativamente inferior (4,05±0,02 *vs.* 4,30±0,09, $p=0,03$). Ninguna de las dos pautas se asoció a alteraciones de la función hepática.

Conclusiones: El alendronato semanal y el ibandronato mensual aumentan significativamente la DMO en columna lumbar, con un mayor efecto del alendronato en fémur total. Ambas pautas tienen un buen perfil de seguridad y la adherencia terapéutica es superior para el ibandronato mensual.

48. La esclerostina está asociada a la aterosclerosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Morales Santana S¹, García Fontana B², García Martín A¹, Rozas Moreno P³, Reyes García R², Ávila Rubio V², Muñoz Torres M²

1 Hospital Comarcal del Noroeste (Murcia); 2 Hospital Universitario San Cecilio. Granada; 3 Hospital General de Ciudad Real

Objetivos: En estudios *in vitro* se ha demostrado que al calcificarse las células del músculo liso vascular (CMLV) se induce una transición de fenotipo produciéndose esclerostina, un antagonista de la formación ósea. Además, en modelos murinos de diabetes se ha demostrado que la esclerostina está sobre-expresada en tejidos cardiovasculares calcificados. El objetivo de este trabajo es explorar la relación entre la esclerostina, la enfermedad aterosclerótica (EA) y la calcificación vascular.

Métodos: Estudio transversal de 78 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Los criterios de inclusión para la EA fueron la prevalencia de la enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca coronaria y/o enfermedad arterial periférica. Se evaluaron los marcadores subrogados de EA (grosor de la íntima-media, placas de ateroma y calcificaciones aórticas). Los niveles séricos de esclerostina se determinaron mediante inmunoensayo ELISA.

Resultados: Las concentraciones de esclerostina sérica de pacientes con DMT2 y EA fueron significativamente más altas

que en el grupo que no padecían de EA (59,0±26,2 pmol/L vs. 44,8±16,5 pmol/L, p=0,006). Los niveles de esclerostina sérica fueron predictores independientes de EA. Por el aumento de cada pmol/L en la esclerostina sérica, hubo un aumento de riesgo de EA del 4% en pacientes con DMT2.

En varones, los niveles de esclerostina sérica fueron mayores en aquellos con EA (68,46±25,03 pmol/L vs. 51,62±21,66 pmol/L, p=0,04), grosor de la íntima-media patológico (68,91±26,8 pmol/L vs. 47,09±16,00 pmol/L, p=0,004), placa carotídea (79,02±23,7 pmol/L vs. 49,04±20,52 pmol/L, p<0,001) y calcificación aórtica (70,26±28,9 pmol/L vs. 50,76±21,2 pmol/L, p<0,001). En mujeres, los mayores niveles de esclerostina se relacionaron con un grosor de la íntima-media patológico (43,9±12,6 pmol/L vs. 35,35±7,51 pmol/L, p=0,03) y con calcificaciones de la aorta (48,68±13,97 pmol/L vs. 36,29±7,74 pmol/L, p=0,004). La homocisteína ($\beta=0,319$, 95% CI=0,561-2,586, p=0,003) y el grosor de la íntima-media ($\beta=0,330$, 95% CI=14,237-67,693, p=0,003) estuvieron positivamente asociados con la esclerostina sérica, independientemente del género.

Conclusiones: La esclerostina circulante está aumentada en pacientes con DMT2 y con lesiones ateroscleróticas. Se postula que la esclerostina sérica podría ser un potencial predictor de riesgo para EA en pacientes con DMT2.

Este trabajo fue financiado por los proyectos PI081302 y RD06/0013/1014.

49. El índice de masa corporal como valor discriminante para identificar pacientes con densidad mineral ósea normal

Roig Vilaseca D, Reina Sanz D, Cerdà Gabaroi D, González Cabanas M, García Díaz S, Figuls Poch R, Corominas Macías H

Hospital Sant Joan Despi Moisès Broggi (Barcelona)

Objetivos: En el intento de identificar pacientes con riesgo elevado de fractura, una de las estrategias ha sido intentar seleccionar aquellos que podrían ser tributarios de una densitometría ósea (DO). Se han evaluado numerosos factores de riesgo de baja masa ósea, entre ellos los parámetros antropométricos. Se considera que un índice de masa corporal (IMC) bajo, por debajo de 20, es un factor de riesgo de baja masa ósea y debe considerarse la realización de una densitometría ósea. Y en el otro extremo, también se ha sugerido que un IMC superior a 30 haría innecesaria la realización de una DO.

Objetivo: El objetivo del estudio es identificar el punto de corte del IMC a partir del cual no sería necesario realizar una DO.

Métodos: De una cohorte con 2.585 pacientes con al menos una determinación densitométrica se seleccionaron aquellos de los que se disponía del peso y la talla en el momento de la DO. Se excluyeron los pacientes que habían recibido algún tipo de tratamiento (o si se desconocía si lo habían recibido o no), excepto aquellas mujeres que habían recibido tratamiento hormonal sustitutivo, si éste había sido indicado por motivos extraóseos. También se excluyeron, de forma arbitraria, los pacientes menores de 35 años. La muestra final incluyó 1.981 pacientes. Se definieron los grupos de normalidad, osteopenia y osteoporosis en función de los criterios de la OMS para el peor de los valores obtenidos en columna lumbar y cuello de fémur. A todos los pacientes se les recogió la edad, el peso y la talla, calculándose el IMC, así como datos sobre otros factores de riesgo de baja

masa ósea y fractura: antecedente personal de fractura por fragilidad, antecedente de fractura de fémur en ascendentes de primer grado, hábito tabáquico actual, toma de corticoides, presencia de artritis reumatoide concomitante, antecedente de enfermedades causantes de osteoporosis (incluyendo la menopausia precoz) e ingesta alcohólica. Se realizó un estudio descriptivo y análisis de la sensibilidad y especificidad para identificar pacientes con DO normal para diferentes IMC.

Resultados: Se disponía de datos completos de 1.981 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Cien mujeres habían recibido tratamiento hormonal sustitutivo antes de la DO. De los 1.981 pacientes 285 eran varones (14,4%); la edad media fue de 60,27±10,10 años. El peso y la talla fueron 67,52±11,64 Kg y 155,74±7,49 cm, respectivamente, y el IMC de 27,85±4,52 Kg/m². El 71,6% (N=1.418) de los pacientes tenían un IMC >25 y, de ellos, 564 (28,5% de la muestra total) tenían un IMC >30. El 46,9% de los pacientes tenían osteopenia (N=929), y el 32,0% osteoporosis (N=633). Tenían al menos un factor de riesgo 1.056 pacientes (53,31%). Aunque el IMC fue superior en pacientes con densidad mineral ósea normal (29,04±4,70 vs. 27,53±4,42), no se observaron diferencias significativas (P=0,163). La sensibilidad y especificidad para el IMC 25 son 0,795 y 0,305, respectivamente; para el IMC 30 son 0,377 y 0,740, y para el IMC 35 0,103 y 0,938. Los resultados varían poco si se tienen en consideración el número de factores de riesgo asociados.era factores de riesgo o no.

Conclusiones: El IMC discrimina mal a los pacientes que tendrán una DO normal, y en los que, por tanto, sería innecesario la realización de esta prueba. La inclusión o no de factores de riesgo no modifica los resultados. Únicamente valores elevados del IMC tienen suficiente especificidad para seleccionar pacientes, aunque su interés clínico disminuye al reducirse de forma importante la población en la que puede aplicarse.

50. Propiedades biomecánicas e histomorfométricas de tejido óseo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Montoya García MJ¹, Giner García M¹, Miranda Díaz C¹, Vázquez Gámez MA², Miranda García MJ¹, Pérez-Cano R¹

1 Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla; 2 Universidad de Sevilla

El riesgo de fractura en la osteoporosis está condicionado por la microarquitectura y las propiedades biomecánicas esqueléticas. Entre las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se describe un mayor riesgo de fracturas, aunque no está claro si es debido a la repercusión de la enfermedad sobre el tejido óseo o a la mayor propensión a las caídas de estos enfermos.

Objetivo: Valorar la influencia de la DM2 sobre la masa ósea, microarquitectura y propiedades biomecánicas del tejido óseo

Métodos: Estudiamos 4 pacientes con OA, 3 con OP, 4 con OP+DM y 4 OA+DM, siendo los DM con más de 5 años de evolución. Todos de edades e índice de masa corporal comparables. Valoramos DMO de cadera (DXA-Hologic Discovery), características microestructurales de hueso trabecular y análisis biomecánico (Micro-CT Sky-Scan 1172).

Resultados: Los pacientes con OA+DM presentaron resultados

en general muy semejantes a los del grupo OP y OP+DM, a pesar de que en ellos no existían aun antecedentes de fractura osteoporótica.

Los pacientes OA presentan mayores valores de DMO cuello de fémur que el resto de los grupos (OA: 0,73±0,05; OP: 0,46±0,04; OP+DM2: 0,40±0,04; OA+DM2 0,63±0,07 (gHA/cm²); p<0,02 en todos los casos).

A nivel microestructural, observamos que el hueso de pacientes OA presenta: un mayor porcentaje de hueso trabecular (BV/TV %), frente al grupo OP (p=0,02) y OA+DM (p=0,015); una mayor anchura de la trabécula, respecto a los tres grupos (p<0,012); un menor factor de patrón trabecular, frente OP (p=0,039) y un menor índice de estructura del modelo, frente OP (p=0,022).

Las propiedades biomecánicas mostraron una diferencia significativa en cuanto a la tensión máxima que fue más elevada en el grupo OA respecto a los demás grupos (p<0,04).

Conclusiones: Las alteraciones en las características microestructurales y biomecánicas del tejido óseo encontradas en pacientes con OA+DM, tan semejantes al grupo de pacientes con osteoporosis y al de OP+DM, confirman el deterioro que la enfermedad diabética produce sobre la calidad ósea.

51. Valoración de nuevo método de medición de micro-arquitectura vertebral mediante técnica DXADel Río Barquero L¹, Di Gregorio S¹, Winzenrieth R²¹ CETIR Centre Mèdic. Barcelona; ² Medimaps. Hôpital Xavier Arnoz. Pessac (Francia)

Objetivos: El instrumento TBS (*Trabecular Bone Score*) es un índice cuantitativo que expresa la calidad de la micro-arquitectura del componente trabecular en densitometría ósea de columna lumbar. Se calcula mediante el análisis de la textura de los niveles de grises con que se expresan las imágenes DXA. El concepto fundamental es que la textura de imagen está relacionada con variables micro-estructurales, como el grosor promedio de las trabeculas y la fracción de volumen trabecular, información a la que sólo podía accederse, hasta hace poco, mediante biopsias óseas o micro-CT. El software utiliza el fichero de imagen generado en la exploración DXA convencional y no requiere preparación especial del paciente.

El objetivo de este trabajo es la evaluación del rendimiento diagnóstico del instrumento TBS aplicado en la versión actual de columna vertebral, en un estudio caso-control.

Métodos: Se han realizado exploraciones DXA en un grupo de población (n=946) de ambos sexos -rango de edad 20-90 años-, que presentaban indicación de densitometría ósea. En este grupo se

identificó un subgrupo con (n=63) con fracturas vertebrales. Se han obtenido mediciones de DMO en columna lumbar y fémur proximal así como medición de TBS en columna lumbar. Las fracturas fueron confirmadas mediante morfometría del segmento dorso-lumbar en proyección lateral. Los resultados del TBS y densitometría fueron estratificados en terciles, evaluándose la correlación entre mediciones, su sensibilidad y especificidad (Curvas ROC).

Resultados: La edad promedio del grupo con fracturas es mayor que los pacientes sin fractura (69,3a vs. 60,1a). La correlación entre TBS y DMO fue modesta (r:0,34 en columna y 0,32 en cuello de fémur), tras el ajuste por la edad, la correlación entre TBS y DMO fue de r=0,50. En ambos tipos de medición el grupo de pacientes con fracturas se distingue significativamente (p<0,001) del resto. El AUC (área bajo la curva ROC) en la medición de DMO de columna es de 0,67, para el TBS de 0,73 y de 0,74 cuando se combinan ambos tipos de información. El TBS muestra un mejor comportamiento en las fracturas lumbares (AUC-TBS: 0,80; AUC-DMO lumbar: 0,64) que en las dorsales (AUC-TBS: 0,71; AUC-DMO lumbar: 0,75).

Conclusiones: Los resultados de este trabajo muestra la potencialidad del método TBS, para valorar el deterioro de hueso trabecular en exploraciones DXA. La combinación de TBS con mediciones de DMO en una única exploración DXA mejora la capacidad de predicción del riesgo de fractura vertebral.

52. Estudio funcional del rs9594738 asociado con DMO en el marco del gen del RANKLYoskovitz G¹, García Giral N¹, Ariño Ballester S¹, Urreizti Frexedas R², Güerri Fernández R¹, Mellibovsky Saidler L³, Grinberg D², Balcells S², Nogués Solán X³, Díez Pérez A³¹ Fundació Institut Mar d' Investigacions Mèdiques (FIMM). Hospital del Mar. Barcelona; ² Universitat de Barcelona Departament de Genètica; ³ Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona

Objetivos: Durante la última década, un número considerable de *Genome-Wide Association studies* (GWAs) y meta-análisis han sido llevados a cabo con el propósito de identificar genes y regiones involucradas en el metabolismo óseo y en el fenotipo osteoporótico. No obstante, la mayoría de los resultados obtenidos a partir de GWAs no han sido validados a nivel funcional. El objetivo de este estudio es desvelar la hipotética funcionalidad del SNP rs9594738 asociado con densidad mineral ósea (DMO) situado ~184kb en dirección 5' de RANKL. Este SNP y la región de su entorno fueron sugeridos previamente por ser una región reguladora del RANKL.

Métodos: Una región de 2015pb del promotor del RANKL fue clonada en el vector pUC19 y seguidamente en el vector básico de pGL3. Un total de 4 constructos fueron diseñados: P1 (-2015pb promotor), P2 (-1347pb), P3 (-1038pb) y P4 (-330pb). Cada una de las estructuras fue transfectada en líneas celulares humanas de osteosarcoma (U2OS) con y sin una región de 835pb

en la que reside el SNP rs9594784, llamada región distal (DR). En segundo término, se procedió a evaluar el efecto producido por ciertas citoquinas, hormonas y factores de crecimiento (TGF- β , vitamina D, 17 β -estradiol, dexametasona, rHTNF α , PTH y IL-1) 6 horas después de la transfección seguidas por un período de incubación de 16 horas. A su vez, se llevaron a cabo estudios *in-silico* con la intención de identificar las diferencias entre los dos alelos del SNP, seguidos por un ensayo de cambio de movilidad electroforética (EMSA) y *supershift*. Finalmente, para conseguir una visión más exhausta de esta región distal en el contexto de los osteoblastos, se llevo a cabo un análisis de expresión utilizando una extracción de RNA de osteoblastos, con el objetivo de determinar la posible expresión de esta región.

Resultados: Experimentos funcionales llevados a cabo para evaluar la región distal del RANKL que contiene el rs9594738 han demostrado que esta región es capaz de inhibir el promotor basal de RANKL mediante ensayos de gen reportero. También se ha demostrado que esta región contiene elementos de respuesta a la vitamina D capaces de activar la expresión del gen reportero. Por otra banda, hemos demostrado la existencia de un RNA que se transcribe a partir de esta región distal, sugiriendo la presencia de mecanismos de regulación alternativos.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran una funcionalidad de la DR en el contexto del gen del RANKL junto con la participación de la vitamina D.

53. Estudio de la dinámica de regeneración ósea del Sil-Oss mediante múltiple marcaje fluorescente

Benito Garzón L¹, De Pedro Moro JA¹, Collía Martín F¹, Del Pino Montes J¹, Padilla Mondéjar S², Carrodegas R², García de Castro A², Collía Fernández F²

1 Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca; 2 Azurebio S.L. Madrid

Objetivos: El etiquetado intravital del hueso mediante sustancias fluorescentes, que son capaces de localizarse en ciertos lugares anatómicos dentro del hueso y sirven para marcarlo, permite la estimación cualitativa y cuantitativa de la formación y el remodelado óseo. La introducción de esta técnica se desarrolló a partir del uso de las tetraciclinas en los años 50 y hoy en día es el marcador más ampliamente utilizado. Los fluorocromos son sustancias capaces de unirse al calcio por lo que se incorporan en los frentes de mineralización de las superficies óseas donde el hueso neoformado se está mineralizando. De esta forma el marcaje fluorescente *in vivo* del hueso se ha vuelto una técnica ampliamente utilizada. En nuestro trabajo estudiaremos la dinámica de regeneración ósea de un nuevo biomaterial Sil-Oss[®] diseñado por Azurebio S.L. en comparación con el material comercial BioOss[®] (gránulos de hidroxiapatita bovina) implantados tras la realización de defectos óseos en ovejas. El Sil-Oss[®] está compuesto por monetita e hidroxiapatita deficiente en calcio embebidos en una matriz de gel de sílice. Para ello se ha llevado a cabo un marcado óseo mediante la combinación de cuatro sustancias fluorescentes administradas de forma intravenosa a diferentes tiempos. Esta técnica permite obtener una visión de la evolución temporal de la morfología ósea, tanto de la remodelación como del crecimiento óseo.

Métodos: Los gránulos de Sil-Oss[®] y BioOss[®], con un tamaño de partícula comprendido entre 250-1.000 µm, fueron implantados en defectos óseos cilíndricos bilaterales (8 x 13 mm) realizados en ovejas. Se realizó un marcaje fluorescente múltiple empleando 4 fluorocromos diferentes. Cada uno de ellos fue administrado vía intraperitoneal con intervalos de 4 semanas entre ellos, según el siguiente orden: tetraciclina (25 mg/mL), calceína (20 mg/mL), xilenol orange (90 mg/mL), alizarina complexona (30 mg/mL). Transcurridas 16 semanas desde el momento de la implantación de los materiales, las ovejas fueron sacrificadas y las piezas óseas con los defectos óseos fueron aisladas y fijadas en alcohol etílico al 70%. Los fragmentos óseos no descalcificados fueron deshidratados y embebidos en metilmetacrilato (PMMA). Una vez polimerizadas las muestras, las piezas óseas fueron cortadas con una sierra y seccionadas mediante el uso de un micrómetro. Los cortes histológicos se observaron mediante un microscopio con luz de fluorescencia y diferentes filtros: BV-2A (400-440 nm), FITC (465-495 nm) y G-2A (510-560 nm). Las secciones mostraban fluorescencia de distintos colores para cada uno de los fluorocromos empleados: amarillo-tetraciclina, verde-calceína, naranja-xilenol orange y rojo-alizarina.

Resultados: Mediante la observación microscópica bajo luz de fluorescencia de las secciones histológicas correspondientes a la implantación de BioOss[®] en defectos óseos en ovejas, apreciamos que éstos se encuentran prácticamente regenerados en su totalidad. Las secciones histológicas presentan el predominio de las señales correspondientes a los dos primeros fluorocromos administrados: tetraciclina y calceína. Las marcas de tetraciclina se encuentran en las zonas más internas de las trabéculas óseas regeneradas. Por otro lado, las señales correspondientes a la calceína, administrada en la octava semana desde la implantación del BioOss[®], se distinguen en las superficies óseas neoformadas trabeculares y predominan frente a las señales de la tetraciclina. Las zonas donde podemos apreciar el marcaje múltiple, mostrando la fluorescencia de los 4 marcadores administrados son muy escasas y puntuales. Además se pone de manifiesto la notable osteointegración de las partículas de BioOss[®], ya que la morfología del hueso trabecular regenerado es singular, mostrando un contorno anguloso y con aspecto acicular.

En relación a la observación microscópica bajo luz de fluorescencia de las secciones histológicas del material Sil-Oss[®], encontramos predominantemente las marcas de tres fluorocromos. Las señales de calceína, xilenol y alizarina son paralelas y mantienen una cierta distancia entre sí. En algunos casos encontramos las marcas de calceína en contacto directo con la superficie de los gránulos de Sil-Oss[®] osteointegrados. Las marcas correspondientes a la tetraciclina no han sido detectadas. Los defectos se encuentran prácticamente regenerados en su totalidad. Los escasos restos de Sil-Oss[®] se encuentran perfectamente osteointegrados en las trabéculas óseas neoformadas.

Conclusiones: El marcado fluorescente múltiple pone de manifiesto que la dinámica de regeneración ósea inducida por la implantación de Sil-Oss[®] y BioOss[®] es diferente. De forma que en los casos de BioOss[®], los dos primeros fluorocromos administrados, tetraciclina y calceína, son los que presentan las señales más predominantes. Este comportamiento indica que la formación ósea se completa casi por completo a las 8 semanas de estudio. La presencia de señales fluorescentes de la tetraciclina, indica que no se han producido procesos de remodelación o reabsorción ósea, ya que si fuera así, habrían desaparecido. Sin embargo, el material Sil-Oss[®] muestra los tres últimos marcadores administrados, poniendo de manifiesto una formación ósea constante durante las 16 semanas de experimentación. La ausencia de marcas de tetraciclina revela procesos de remodelación y reabsorción. De hecho, las diferencias en el marcaje óseo destaca la mejor capacidad de regeneración ósea de Sil-Oss[®] en comparación con BioOss[®].

Los resultados muestran que los gránulos de Sil-Oss[®] evaluados pueden considerarse como un biomaterial prometedor en el campo de la regeneración ósea.

MAT2010-18155.

54. Características de las fracturas de las pacientes a las que se indica tratamiento con PTH

Casado Burgos E¹, Lladó Ferrer B², Aguilar del Rey J³, Sánchez Riera L⁴, Muñoz Torres M⁵, Salmoral Chamizo F⁶, Gómez Gracia F⁷, Gracia Esteve J⁸, Graña Gil J⁹, Malouf Sierra J⁹

1 Hospital Universitario San Cecilio. Granada; 2 Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca (Baleares); 3 Hospital Clínico Universitario. Málaga; 4 Hospital Els Camils (Barcelona); 5 Hospital Reina Sofía. Córdoba; 6 Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza; 7 Complejo Hospitalario Universitario A. Coruña; 8 Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Objetivos: Describir la localización, número y severidad de las fracturas de las pacientes a las que indicamos en la práctica clínica tratamiento osteoformador con PTH 1-84.

Métodos: Se analizaron todas las pacientes con fracturas osteoporóticas basales procedentes de la cohorte RETO-84 (Registro de pacientes en tratamiento osteoformador con PTH 1-84, procedente de 12 hospitales del territorio nacional). Esta cohorte dinámica recoge de forma retrospectiva los datos demográficos y clínicos de las pacientes a las que se indica tratamiento con PTH 1-84 en la práctica clínica.

Se recogieron el tipo de fractura (localización), el número y la severidad en aquél grupo de mujeres que presentaban fracturas antes de iniciar el tratamiento.

Resultados: En el momento del análisis de los datos se habían registrado 160 mujeres (edad 73,2±8,7 años; edad menopausia 48,6±4,1 años; IMC 25,6±5,1).

Del total de mujeres registradas, 126 (78,8%) habían presentado

alguna fractura osteoporótica previa, y de éstas hasta un 70% habían presentado más de una fractura, con una media de 3 fracturas por paciente.

En total se registraron 375 fracturas previas al tratamiento osteoformador, siendo las fracturas vertebrales las más frecuentes (77,3%), seguidas de las fracturas de radio distal (8,8%), cadera (4,3%) y húmero (4,3%). El 5,5% restante (20 fracturas) correspondían a fracturas en otras localizaciones.

En 92 de las 160 mujeres incluidas se disponía de una radiografía de columna dorsolumbar reciente (realizada en los 6 meses previos al inicio del tratamiento osteoformador) y se observó que 83 de ellas (90,2%) presentaban fracturas vertebrales morfométricas prevalentes. Un 67,5% de las mujeres con fracturas vertebrales morfométricas presentaban más de una fractura, y hasta un 48,2% presentaban 3 o más fracturas. La mayoría de las fracturas vertebrales registradas se localizaban en L1 (16%), D12 (14%) y L2 (11%).

Según la escala semicuantitativa de Genant la mayoría de fracturas vertebrales eran leves, aunque un 26% eran moderadas y un 15% graves.

Conclusiones: Cuatro de cada cinco mujeres a las que indicamos tratamiento osteoformador presentan fracturas osteoporóticas previas, siendo en la inmensa mayoría fracturas vertebrales múltiples. La prevalencia de fracturas vertebrales morfométricas es del 90% en esta población, siendo más del 40% moderadas o graves. Ante estos datos nos cuestionamos si una indicación más precoz de estos fármacos podría haber mejorado la resistencia ósea de estas pacientes y cambiar su evolución clínica.

55. Validación de un cuestionario específico para valorar el cumplimiento terapéutico de los fármacos antiosteoporosis en la Atención Primaria de Salud

Martínez Laguna D¹, Estrada Laza P², Carbonell Abella C³, Orozco López P⁴, Sancho Almela F⁵, Mayorgas Mayorga C⁶, Ros E⁶, Cantó A⁶, Prieto-Alhambra D⁷, Soria Castro A⁸

1 CAP Sant Martí de Provençals. Barcelona; 2 CAP Casc Antic. Barcelona; 3 CAP Manso. Barcelona; 4 CAP Gòtic. Barcelona; 5 CAP Santis. Barcelona; 6 CAP Passeig Sant Joan. Barcelona; 7 Parc de Salut Mar. Barcelona; 8 Cap La Sagrera. Barcelona

Objetivos: Las fracturas osteoporóticas generan altos costes sanitarios y tienen impacto en morbi-mortalidad del paciente. Existen tratamientos efectivos que reducen el riesgo de fractura pero según la literatura menos del 50% son cumplidores al año de tratamiento. Nuestro objetivo es validar al castellano un cuestionario autoadministrado específico para valorar el cumplimiento terapéutico de los fármacos antiosteoporosis (ADEOS).

Métodos: Estudio de validación diagnóstica realizado en 9 Centros de Atención Primaria urbanos. Mediante muestreo consecutivo se seleccionaron mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y tratadas con un mismo fármaco antirresortivo en el último año; se excluyeron aquellas con imposibilidad de leer, filtrado renal inferior a 35 ml/min o enfermedad terminal. Se recogieron datos sobre diagnóstico de osteoporosis, tipo de tratamiento y condiciones de

toma; se proporcionó cuestionario autoadministrado de cumplimiento: ADEOS, Morinsky-Green (MG) y Haynes-Sackett (HS). Como *gold-standard* se calculó *Medication Possession Ratio* (cumplidor MPR >80%). Aceptando un 95% de confianza y asumiendo un 55% de incumplidores una muestra de 93 pacientes detectaría una sensibilidad del 80% con una precisión del 10%.

Resultados: 111 casos recogidos, edad media 73 años (DE 8,97). Un 94,6% presentaban registrado el diagnóstico de osteoporosis y en un 83,8% se realizó densitometría previa al tratamiento. Alendronato y risedronato son los antirresortivos más utilizados (75,7% de los pacientes) y un 87,4% recibían suplementos. Valorando MPR 76 pacientes (68,5%) son cumplidores no observándose diferencias entre las presentaciones diarias, semanales o mensuales. Según ADEOS, MG y HS el cumplimiento declarado fue del 42,3%, 55% y 85,6% respectivamente. La concordancia entre ADEOS y MG fue mayor que entre HS y MG (índices Kappa de 0,503 y 0,263). Para ADEOS la sensibilidad fue del 83% y la especificidad del 54% con un valor predictivo positivo del 45% y negativo del 87%. Para MG los valores fueron de 77%, 70%, 54% y 87% y para HS de 31%, 93%, 69% y 75%.

Conclusiones: ADEOS es un cuestionario válido con una sensibilidad y valor predictivo negativo superiores a otros cuestionarios que valoran cumplimiento siendo útil para el cribado del incumplimiento en osteoporosis. Haynes-Sackett presenta una mayor especificidad siendo útil para la confirmación del incumplimiento.

56. Marcadores de recambio óseo de la menopausia quirúrgica versus natural en la cohorte CARMEN

Fernández-Murga Chavanne ML, García Pérez MA, Cano Sánchez A
FISABIO. Universidad de Valencia

Objetivo: Investigar el efecto sobre los marcadores de recambio óseo y la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres de la cohorte *Chronic Ailment Reduction After Menopause* (CARMEN), que fueron separadas según la brusquedad en que se redujeron los niveles de estrógenos, en menopausia quirúrgica (MQ) y menopausia natural (MN). Además del tipo de menopausia, las mujeres fueron divididas en subgrupos por años desde la menopausia (ADM).

Diseño del estudio: Se incluyó a 133 mujeres con MQ y 465 mujeres con MN. Se trataba de mujeres sanas y sin uso de fármacos activos sobre el metabolismo óseo. Sobre las muestras de suero extraídas se midió hormonas [PTH, estradiol (E2), testosterona], vitamina D y varios marcadores de recambio óseo en orina [N-telopéptido (NTX) y la relación calcio/creatinina] o suero [telopéptido C-terminal (CTX), osteoprotegerina (OPG), osteocalcina, fosfatasa alcalina total, calcio total, fosfato y magnesio). Para detectar diferencias y relaciones entre las variables, se utilizaron t-test, ANOVA, ANCOVA y análisis de regresión lineal, test de Kurskal-Wallis y Mann-Whitney.

Resultados: Las mujeres MN presentaban más edad (P<0,001) y con valores más altos en el marcador OPG (P<0,001) que las mujeres MQ. Por otra parte, el grupo MQ, mostró valores significativamente más altos de NTX y CTX (P<0,001 y P<0,01, respectivamente. Al

estratificar los grupos según ADM) ≤ 4 ó > 4 se encontró que la densidad mineral ósea (DMO) era acorde a lo esperado en ambos grupos, pues el *Z-score* fue de $0,24 \pm 2,47$ para el cuello femoral (CF) y $0,072 \pm 1,20$ para la columna lumbar (CL) en el grupo de MN, y de $0,12 \pm 1,07$ para CF y $-0,017 \pm 1,30$ para CL en el grupo MQ. Las mujeres con MN ≤ 4 años presentan un aumento de E2 en sangre respecto a ADM > 4 años del mismo grupo (P<0,001 Bonferroni). Estas diferencias no se observan en las MQ, grupo donde desde los primeros años el valor de E2 es mínimo. Para analizar mejor el efecto de ADM en mujeres con MQ, las hemos dividido en 4 subgrupos: 0-2; 3-6; 7-10 y +10 ADM. Hemos observado que para variables como NTx; E2, OPG y ALP no hay diferencias entre los subgrupos, aunque sí para la DMO en CF y CL, con un decrecimiento notable en el subgrupo de +10 años respecto a 0-2 años. La misma tendencia se observan en CTX. En cuanto a la PTH observamos un incremento (P=0,012) en el subgrupo 3-6 años respecto a 0-2 años

Conclusiones: Los resultados de este estudio mostraron que los niveles séricos de NTx y CTX aumentan rápidamente en las mujeres después de la ooforectomía bilateral y OPG y ALP decrecen. Además, el CTX sérico fue el predictor más sensible de la pérdida de masa ósea en las mujeres con MQ según el tiempo transcurrido de la menopausia. Los marcadores de resorción ósea podrán ser utilizados clínicamente para predecir el futuro la DMO en mujeres postmenopáusicas. Finalmente, las diferencias más pronunciadas entre los grupos (MQ y MN) se dan al comienzo de la menopausia, habiendo mayor similitud al pasar el umbral de más de 4 años.

57. Estudios *in vitro* de estimulación con IGF-1 sobre la osteogénesis y determinación de las cascadas de señalización implicadas

Fernández-Murga Chavanne L¹, Sanz L¹, Hervás A¹, García MC², Aliaga R¹, García Pérez MA², Cano Sánchez A²
1 FISABIO; 2 Universidad de Valencia

Objetivos: IGF-1 es un péptido cuyo papel clave en crecimiento y desarrollo es bien conocido. Su ubicuidad le ha implicado en múltiples órganos y sistemas, incluyendo varias facetas de la función reproductora. Su papel en el metabolismo óseo es conocido desde hace años, si bien ha sido objeto de cierta confusión como consecuencia de su doble acción como regulador sistémico y como factor de crecimiento con papel local en el hueso. A nivel local ha demostrado, en experiencias con roedores, que es un mediador crucial de la acción anabólica de PTH o incluso de proteínas morfogenéticas del hueso (BMP). Junto a ello, las observaciones que han subrayado su papel central como regulador de la masa ósea han venido de modelos *in vivo* donde su sobreexpresión se ha ligado con incrementos en osteoformación, mientras que deleciones en el gen de su receptor o en las moléculas implicadas en su cadena de señales intracelular se han asociado con osteopenia. Aunque las acciones sistémicas y locales de IGF-1 siguen vías independientes, se ha descrito una cierta conexión en casos como el del metabolismo óseo, donde los niveles circulantes de IGF-1 han sido asociados con la densidad mineral ósea e inversamente con el riesgo de fractura en el humano. Más aún, sus niveles circulantes no son insensibles a manipulaciones terapéuticas del metabolismo óseo, como se ha demostrado con inhibidores de resorción, donde en paralelo a la caída de otros marcadores, sufren un descenso. Los objetivos de este estudio fueron determinar los efectos de la exposición de IGF1 en pre-osteoblastos humanos y analizar su

efecto sobre la diferenciación celular y mineralización.

Métodos: Pre-osteoblastos de osteosarcoma humano (Saos-2) *in vitro* fueron expuestos a distintas concentraciones de IGF1 durante diferentes tiempos. Los marcadores fenotípicos de la diferenciación de los preosteoblastos en estudio son la actividad de la fosfatasa alcalina y la capacidad de mineralización. Los marcadores intracelular y nuclear analizados fueron la translocación de NF- κ B y NFAT que se evaluaron mediante tinción de inmunofluorescencia (IF) y *western blot* (WB). Además, se determinó la proliferación celular con los distintos estímulos, la expresión génica de marcadores específicos de diferenciación celular, de moléculas implicadas en las cascadas de señalización, y los efectos condicionados por inhibidores específicos de las rutas o siRNA.

Resultados: Pre-osteoblastos humanos expuestos a concentraciones crecientes (0, 2,5, 5, 7,5, 10 y 20 ng/ml) de IGF1 mostraron un incremento en la actividad fosfatasa alcalina que va en paralelo con la concentración y el tiempo del estímulo. La misma tendencia se observó cuando se determinó la capacidad de mineralización mediante la técnica del Alizarin Red. Sin embargo, cuando determinamos la proliferación celular mediante XTT, observamos que si bien con el tiempo de incubación hay un aumento en el número de células, cuando comparamos con el control sin estímulo se observa una leve inhibición en la proliferación celular, que es independiente de la concentración.

El estudio de las cascadas de señalización involucradas muestra que IGF1 está activando la vía NF- κ B, pero no la vía NFAT (mediante WB e IF). Estos resultados abren una oportunidad para desarrollar nuevos agentes anabólicos óseos para el tratamiento de la osteoporosis y los trastornos de la masa ósea. *Trabajo patrocinado por el Instituto Carlos III (FIS 06/154, PS09/00184, PS09/01687).*

58. Efectividad, tolerancia y seguridad de denosumab en la práctica clínica: primeros datos en España

González SP, Hernández R
Gabinete Médico Velázquez. Madrid

Objetivos: Denosumab (DEN) constituye el único representante de un nuevo grupo farmacológico entre las terapias anticatabólicas empleadas en el tratamiento de la osteoporosis. Se trata del primer anticuerpo monoclonal totalmente humano inhibidor del ligando del RANK. Su eficacia ha sido contrastada por un amplio programa de estudios en fase III, que ha incluido a más de 10.000 pacientes de diferentes perfiles clínicos, demostrando reducción del riesgo de fractura en todas las localizaciones, patrones favorables de marcadores de remodelado óseo séricos y urinarios e incrementos de la masa ósea en seguimientos que alcanzan ya los 8 años. Del mismo modo, la tolerancia referida al fármaco resulta excelente, dada su posología (una administración subcutánea semestralmente) y los efectos adversos graves, similares a placebo. Sin embargo, y dada la reciente comercialización del fármaco en nuestro país (octubre de 2011), carecemos de datos de efectividad (eficacia en la práctica), así como de tolerancia y seguridad en nuestro medio. El objetivo de nuestro estudio es analizar dichos parámetros tras el control efectuado a los 6 meses de la administración de las primeras prescripciones del fármaco en nuestra Unidad de Osteoporosis y Menopausia.

Métodos: El estudio se desarrolla en una visita basal (efectuado en todos los casos) y una visita de control, a los 6 meses de la primera (por completar por parte de algunas pacientes).

Se analizan las características basales de las pacientes postmenopáusicas a las que se les realizó la prescripción de DEN (edad, prevalencia de los diferentes factores de riesgo de osteoporosis y fractura, contraindicaciones para la prescripción de otros tratamientos, terapias antiosteoporóticas anteriores, T-score lumbofemoral y presencia/ausencia de fractura morfológica en el estudio radiológico) y las modificaciones de las mismas en la visita de seguimiento.

La tolerancia al fármaco se analiza en función de la evaluación cualitativa de la propia paciente, previa constatación de la adherencia. Igualmente, se interroga sobre la presencia de efectos adversos.

La efectividad del fármaco se cuantificará en función del porcentaje de modificación de los principales marcadores de remodelado óseo sericourinarios con respecto a la visita basal, incluyendo telopéptidos, propéptidos, piridinolinas, fosfatasa alcalina osteoespecífica y fosfatasa ácida tartrato-resistente.

Resultados: Se instauraron 114 tratamientos con DEN entre octubre 2011 y abril de 2012 en nuestra Unidad, incluyendo tanto primeras prescripciones como cambios desde un antiosteoporótico anterior. Dado que algunas de las pacientes aún no han acudido a visita de seguimiento, los resultados definitivos serán presentados durante el congreso.

59. Déficit de vitamina D en pacientes candidatos a trasplante hepático

Cuervo A¹, Monegal A¹, Navasa M², Peris P¹, Colmenero J¹, Gifre L¹, Guañabens N¹

1 Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. 2 Servicio de Hepatología. Hospital Clinic de Barcelona. CIBERehd. IDIBAPS Hospital Clinic. Barcelona

Los pacientes cirróticos candidatos a trasplante presentan alteraciones del metabolismo mineral y óseo que pueden condicionar el desarrollo de fracturas después del trasplante hepático (TH).

Objetivos: Analizar los valores de 25 hidroxivitamina D (25 OH D) en los pacientes candidatos a TH y los factores asociados al déficit de vitamina D.

Métodos: Se incluyeron 116 pacientes (85 hombres y 31 mujeres) candidatos a trasplante hepático (edad 56,4±8 años), remitidos al programa de evaluación de patología metabólica ósea. En todos los pacientes se analizaron las características clínicas (incluyendo las escalas Child y MELD) y analíticas (incluyendo PTH, 25 OH D y calciuria en orina de 24 horas); densitometría de columna lumbar y fémur (DXA) y radiografía de columna dorsal y lumbar en proyección lateral. La comparación de las medias se realizó mediante la T de *student* o ANOVA y para las frecuencias se utilizó la Chi cuadrado.

Resultados: Los pacientes candidatos a trasplante presentaban valores medios de 25 OH D de 14,1±10,3 ng/ml. Los valores de

25 OH D eran inferiores a 10 ng/ml en el 48%, inferior a 20 ng/ml en el 81,9% e inferior a 30 en el 93% de los candidatos a TH. A pesar de ello solo el 9% de los pacientes recibían suplementos de calcio y vitamina D.

Los valores de 25 hidroxivitamina D se relacionaron con la gravedad de la enfermedad hepática. Así, los pacientes Child A presentaban valores superiores de 25 OH D a los Child B y C (A: 18,5±12; B: 12,65±8,9; C: 9,36±5,2 ng/ml; p<0,001). El 25% de los pacientes Child A, el 59% de los Child B y el 68% de los Child C presentaban valores inferiores a 10 ng/ml de 25 OH D (p<0,001). En consecuencia los pacientes con valores de 25 OH D inferiores a 10 ng/ml presentaban valores de MELD superiores (p<0,01). Además, los pacientes con déficit grave de vitamina D (25 OH D < a 10 ng/ml) presentaban valores de la escala-Z inferiores en columna lumbar (<10 ng/ml: -1,35±1,5 vs. >10 ng/ml: -0,6±1,5; p<0,05), cuello femoral (<10 ng/ml: -0,5±1,2 vs. >10 ng/ml: -0,1±1; p<0,05) y fémur total (<10 ng/ml: -0,7±1,2 vs. >10 ng/ml: -0,2±1,1; p<0,05).

Conclusiones: Los pacientes candidatos a trasplante hepático presentan con frecuencia déficit muy grave de vitamina D. A pesar de ello, solo un 9% reciben suplementos de calcio y vitamina D. El déficit de vitamina D es mas frecuente en los pacientes con cirrosis hepática en estadios más avanzados. Además, los pacientes con déficit de vitamina D presentan valores más bajos de masa ósea en columna lumbar y fémur proximal.

60. Esclerosis múltiple y vitamina D

Martínez Rodríguez ME
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Objetivos: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central. Afecta a 2,5 millones de personas en el mundo constituyendo una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes. Estudios recientes han demostrado asociación entre niveles séricos bajos de 25 hidroxivitamina D con la prevalencia, riesgo de padecer EM, discapacidad y frecuencia entre brotes. Incluso altas dosis de suplementos de vitamina D han demostrado un efecto inmunomodulador (reducción persistente de proliferación de linfocitos T) y menor número de brotes.

Métodos: Se trata de un caso clínico.

Resultados: *Caso clínico:* Varón de 39 años diagnosticado de EM recidivante remitente con mala respuesta a interferon beta 1a y 1b, azatioprina y acetato de glatiramer. Presenta paraparesia con un balance muscular global de 4/5, y una paresia de miembro superior izquierdo de 4/5 e hipoestesia en mano. Marcha atáxica con ayuda de dos muletas. Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS): 3,5/10. Se prescribe tratamiento de rehabilitación e inicia tratamiento con natalizumab. En 4 meses tiene dos nuevos brotes empeorando la ataxia y hemiparesia izquierda. RM craneal: atrofia subcortical y cortical, lesiones hipointensas (periventriculares, yuxtacortical, cerebelosas, tronco). Dos nuevos

brotes en 3,5 meses empeorando el déficit motor de miembro inferior izquierdo. EDSS:6,5/10. Se prescribe rehabilitación, se retira natalizumab y comienza con metotrexate. A los dos meses nuevo brote con incapacidad para la flexión dorsal del pie izquierdo, marcha con andador y para traslados silla de ruedas. Se prescribe rehabilitación, ortesis antiequino y se piden niveles séricos de 25 hidroxivitamina D. Inicia mitoxantrona con dos nuevos brotes EDSS: 7,5/10. Analítica: 25 hidroxivitamina D 6,53 ng/ml, PTH 69,7 pg/ml, niveles de calcio y fósforo normales. Se pauta calcifediol 0,266 mg 1 ampolla/semana durante 3 semanas y posteriormente 1 ampolla/mes. Dos semanas después comienza con ciclofosfamida. Desde que inició la suplementación con calcifediol no ha vuelto a tener ningún brote. Los niveles de 25 hidroxivitamina D (52,20 ng/ml) y PTH (45,4 pg/ml) se corrigieron y disminuyeron los de leucocitos y linfocitos.

Conclusiones: La determinación de 25 hidroxivitamina D se debe de tener en cuenta en pacientes con EM ya que niveles óptimos se han asociado con un menor número de brotes y de discapacidad. Niveles deficientes se han relacionado con un aumento en la frecuencia de brotes. Los niveles de linfocitos y leucocitos disminuyeron pudiéndose corresponder a un efecto inmunomodulador. Son necesarios más estudios de investigación clínica para determinar si los niveles de 25 hidroxivitamina D varían según la fase de la enfermedad y si su normalización en alguna o todas las fases puede afectar de la misma manera a la progresión de la enfermedad. También se debe seguir investigando en su posible efecto inmunomodulador.

61. Osteopatía en colangiopatías crónicas autoinmunes: cirrosis biliar primaria CBP, colangitis esclerosante primaria CEP y colangitis autoinmune CAI

Rubi AR¹, Trapero Marugán M², García-Buey L², Moreno-Otero R², Camacho FD¹, Castañeda Sanz S², Vicente Rabaneda E²

1 Eivissa (Islas Baleares); 2 Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

La osteodistrofia hepática, complicación frecuente en hepatopatías crónicas, aunque no bien conocida en las mediadas por mecanismo inmunes.

Objetivos: 1) Conocer la prevalencia de fracturas, osteoporosis (OP) y osteopenia y su posible asociación con la gravedad de la hepatopatía (Child-Pugh, MELD) y el estadio de fibrosis hepática (elastografía por FibroScan®) en los pacientes estudiados. 2) Determinar si un T-score <-1,5 [Guañabens 2010] podría establecerse como punto de corte por encima del cual existe riesgo incrementado de fractura en estos pacientes. 3) Estimar el riesgo absoluto de fracturas mediante FRAX. 4) Analizar el cumplimiento de las recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento de la OP de las guías EASL (European Association for the Study of the Liver) y FRAX según la Guía Europea.

Métodos: Estudio transversal en pacientes con CBP, CEP o CAI atendidos entre 2010-12 en nuestras consultas. De 110 pacientes se excluyeron aquellos que no contaban con estudio densitométrico óseo mediante absorciometría dual de rayos X (Hologic QDR 4500-Elite). Se realizó encuesta clínica protocolizada en busca de fracturas.

Resultados: De 54 pacientes (57±13 años de media), 83% eran mujeres, 87% diagnosticados de CBP, 7,4% CAI y 5,6% CEP. Los resultados de densidad mineral ósea (DMO) se muestran en la Tabla 1. La prevalencia de fracturas totales fue del 33% (87% no vertebrales y 14% vertebrales). Se demostró asociación entre la presencia de fractura vertebral con bilirrubina >1,3 mg/dL, INR <1,3, albúmina <3,4 g/dL y estadio avanzado de hepatopatía (MELD >12, estadio F4 por elastografía y Child B vs. A), permaneciendo esta significación al corregir según posibles factores de confusión (p<0,05). T-score <-1,5 lumbar o en cuello femoral no se correlacionó con la presencia de fracturas pero sí con GOT y GG >32 (p>0,05). El estadio 2 de fibrosis por elastografía se asoció con la presencia de osteopenia lumbar

y total y el F3 con OP femoral (p<0,003). Asimismo, se encontró asociación entre fostaturia en rangos de normalidad y DMO normal y entre osteoporosis y factores de riesgo ya conocidos (menopausia, menopausia precoz). El riesgo absoluto de fractura a 10 años (n=54) según herramienta FRAX fue del 5% para fractura osteoporótica mayor y 1,5% para fractura de cadera. De los 110 pacientes, el 49% (n=54) tenía estudio de DMO, de los cuales el 68,5% estaban adecuadamente tratados desde el punto de vista de prevención de fracturas según recomendaciones de la EASL y el 78% según FRAX (diferencia NS) siendo el 37% frente al 11%, los pacientes (p<0,001) a los que se recomienda tratamiento para la OP diferente del calcio y la vitamina D, según EASL o FRAX, respectivamente.

Tabla 1. Pacientes con colangiopatías (IC 95%) vs. población femenina española [Díaz Curiel, 2001]

Lumbar:
 - Osteoporosis: (T-score <-2,5): 22% (10-35) vs. 9% (5-13) (p=0,003)
 - Osteopenia: (T-score <-1 y >-2,5): 49% (34-64) vs. 42% (35-48) (no significativa)
 - T <-1,5: 59% (44-74)
 - Normal (T-score >-1): 29% (15-42) vs. 49% (42,5-56) (p=0,007)

Cuello femoral:
 - Osteoporosis: 9% (3-20) vs. 1% (0,3-4) (p=0,001)
 - Osteopenia: 60% (47-75) vs. 39% (32-45) (p=0,001)
 - T <-1,5: 57% (41-70)
 - DMO normal: 30% (16,5-43) vs. 60% (53-66) (p<0,0001)

Conclusiones: La prevalencia de OP y osteopenia tanto lumbar como femoral fue mayor que la media descrita para la población española femenina de igual rango de edad. Los pacientes con fracturas vertebrales presentaron estadios más avanzados de hepatopatía. Según el FRAX, el 11% de estos pacientes deberían recibir tratamiento para OP, siendo estos valores menores que los obtenidos según la guía de la EASL (37%). No se ha encontrado asociación entre un T-score lumbar <-1,5 y mayor riesgo de fracturas. Aún existe una proporción considerable de enfermos cuya patología ósea concomitante no está adecuadamente tratada según las guías actuales.

62. La acción de los inhibidores de la aromatasa sobre el remodelado óseo revierte al AO de la finalización del tratamiento en pacientes de la cohorte B-ABLE

Torres del Pliego E, Servitja Tormo S, Prieto-Alhambra D, González Maeso I, Fernández Rodríguez T, De Ramón M, Mellibovsky Saldler L, Tusquets Trias de Bes I, Díez Pérez A, Nogues Solán X

Parc de Salut Mar. Laboratorio de Referencia de Catalunya. Barcelona

Objetivos: El uso de inhibidores de la aromatasa (IA) en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama produce disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y aumento de fracturas. B-ABLE es un estudio prospectivo para evaluar la salud ósea en mujeres con IA.

El objetivo es analizar los marcadores de remodelado óseo tras la finalización del tratamiento con IA de las pacientes incluidas en la cohorte B-ABLE que no reciben tratamiento con antiestrogénicos.

Métodos: Estudio prospectivo de seguimiento de salud ósea de mujeres postmenopáusicas en tratamiento (tto) con IA por cáncer de mama hormonosensible. De mayo de 2006 a junio 2012 se han incluido 512 pacientes. Las mujeres sin osteoporosis o T-score <-2,0 sin factor de riesgo reciben solo calcio más vitamina D para la prevención de pérdida de masa ósea debida a IA. Se

analizan mediante test no paramétricos los resultados post finalización del tratamiento con IA de Ntx, Ctx, OC y FAO mediante paquete estadístico SPSS.

Resultados: 59 mujeres en tratamiento con IA que solamente reciben calcio y vitamina D han realizado control 1 año tras la finalización de IA. Todos los marcadores de remodelado óseo, a excepción del Ntx en orina, disminuyen de forma significativa para todos los parámetros calculados (Tabla).

	Fin de tratamiento	1 año post tratamiento	P
Ntx orina	44,37±5,2	36,9±5,5	NS
CTX sangre	0,592±0,06	0,379±0,03	0,0001
Osteocalcina (OC)	6,01±0,53	4,52±0,36	0,009
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	16,51±0,70	14,11±0,62	0,0001

Conclusiones: Los marcadores de remodelado óseo disminuyen de forma significativa al año de finalizar el tratamiento con IA, lo que reafirma la acción sobre remodelado óseo y su reversibilidad al retirar el fármaco.

FIS PI10/01464 RETICEF.

63. Registro español de pacientes en tratamiento osteoformador

Malouf Sierra J, Lladó Ferrer B², Aguilar del Rey J³, Sánchez Riera L¹, Muñoz Torres M⁴, Salmoral Chamizo F, Gómez Gracia F, Gracia Esteve J⁵, Graña Gil J⁶, Casado Burgos E⁷

1 Hospital Universitario San Cecilio. Granada; 2 Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca (Baleares); 3 Hospital Clínico Universitario. Málaga; 4 Hospital Els Camils (Barcelona); 5 Hospital Reina Sofía. Córdoba; 6 Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza; 7 Complejo Hospitalario Universitario A. Coruña; 10 Corporación Sanitaria Parc Taulí. Barcelona

Objetivos: Elaborar un registro de pacientes para valorar las características de los pacientes a los que se prescribe PTH 1-84 y analizar las características basales de dichos pacientes.

Métodos: Una comisión de 12 expertos en metabolismo mineral elaboraron los cuestionarios del registro. El registro recoge datos demográficos, factores de riesgo, evolución densitométrica, número y características de fracturas así como datos de medicación previa y evolución durante todo el tratamiento. Doce centros participaron inicialmente. Durante los primeros 3 meses, un total de 173 pacientes fueron incluidos. Once de los pacientes fueron excluidos por datos incompletos o inconsistentes.

Resultados: Los datos de 162 pacientes fueron analizados. La media

de edad fue de 73±9 al iniciar el tratamiento. De estos, 98,77% eran mujeres. El 60% de las mujeres eran postmenopáusicas. La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico fue de 72±9 años. Más de un tercio (34,57%) de las pacientes no habían recibido nunca un tratamiento, 49,38% habían recibido un tratamiento previo, 11,73% habían recibido 2, 3,7% habían recibido 3 y solo una paciente había recibido cuatro tratamientos previos. En relación a los tratamientos recibidos, el 43% de los pacientes habían recibido alendronato, el resto de pacientes había recibido algún otro bisfosfonato, calcitonina, SERMs, THS o denosumab. La media de IMC era de 25,68±5,21. Únicamente 13 pacientes (8,02%) eran fumadores y 9 (5,56%) 9 eran exfumadores. Quince pacientes (9,26%) tenían historia familiar de fractura y 128 (79,01%) habían tenido una fractura por fragilidad. La media de la T-score de los pacientes era de -3,09±2,21 en la región lumbar, -2,22±0,89 en el cuello de fémur y -2,17±0,95 en el fémur total. Ochenta y dos pacientes (83,67%) tenían una osteoporosis densitométrica.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes en tratamiento con PTH 1-84 habían recibido más de 1 tratamiento previo para la osteoporosis y presentaban más de una fractura previa por fragilidad. Debemos de considerar que quizás deberíamos utilizar los osteoformadores más precozmente para intentar evitar esas primeras fracturas y optimizar el tratamiento de la osteoporosis.

64. Fracturas vertebrales incidentes en la cohorte Frodos. Análisis clínico y epidemiológico en las primeras 1.100 participantes

Kanterewicz E, Puigoriol E, García-Barrionuevo J, Peris P, Rodríguez JR
Hospital General de Vic (Barcelona)

Objetivos: Fuera de los ensayos clínicos, la incidencia de las FV, las más frecuentes y características de la osteoporosis postmenopáusicas, está poco descrita. La cohorte Frodos está constituida por 2.968 mujeres postmenopáusicas (59-70 años) provenientes de la población general de la comarca de Osona (Barcelona) e incluye participantes tratadas y no tratadas por osteoporosis. De todas ellas se dispone de resultados basales: encuesta clínico-epidemiológica, densitometría con morfometría vertebral (DEXA) y marcadores de recambio óseo.

La prevalencia de FV en nuestra cohorte es del 4,3% (10,5% en participantes tratadas y 2,8% en no tratadas).

El objetivo de este trabajo es describir la incidencia de FV y los factores asociados.

Métodos: Se analizan los resultados de las participantes que han completado el seguimiento previsto de 4 años. La información se obtuvo mediante encuesta clínica y se realizó una nueva morfometría vertebral. Se considera FV incidente o nueva fractura a toda vértebra que presenta una disminución >3 DE al valor de

referencia de los índices de altura vertebral, no presente en el estudio basal.

Resultados: Fueron incluidas 1.100 participantes (edad 65,00±3,59, IMC 28,65±4,69). Seguimiento: 4,21±0,27 años. La incidencia acumulada de FV fue del 6,5% (n=71 mujeres; 87 FV). En el 0,6% (n=7) la morfometría no fue valorable. El 11,3% de las FV morfométricas fueron identificadas como sintomáticas. La incidencia de FV en mujeres tratadas fue del 9,7% y en las no tratadas 4,1% (p<0,05).

Las variables asociadas a la incidencia de FV fueron: la prevalencia de FV, la osteoporosis densitométrica basal, el uso de corticoides y el consumo de bisfosfonatos y otros tratamientos antiosteoporóticos, excluyendo el calcio y la vitamina D en monoterapia. La edad, el IMC, las comorbilidades y los valores basales de CTX sérico no fueron diferentes entre las mujeres con o sin FV incidente.

Conclusiones: En estos resultados preliminares la incidencia de FV en nuestra cohorte es similar a la descrita en la literatura mientras que la proporción de FV clínicas es más baja. Entre los factores asociados destacan la osteoporosis densitométrica y la prevalencia de FV pero también los tratamientos más activos contra la osteoporosis. El CTX basal no parece asociarse a un mayor riesgo de FV.

65. Incidencia de fracturas osteoporóticas en 1.100 mujeres de la cohorte Frodos

Kanterewicz E, Puigoriol E, Rodríguez JR¹, García-Barrionuevo J, Peris P²
1 Hospital General de Vic (Barcelona); 2 Hospital Clínic Barcelona

Objetivos: La cohorte Frodos está constituida desde 2006 por 2.968 mujeres postmenopáusicas (59-70 años) provenientes de la población general de la comarca de Osona (Barcelona) e incluye participantes tratadas y no tratadas por osteoporosis. De todas las participantes se dispone de resultados basales de una encuesta clínico-epidemiológica y densitometría con morfometría vertebral (DEXA).

El objetivo del estudio es describir la incidencia de fracturas osteoporóticas (vertebrales, femorales y no vertebrales-no femorales) y los factores de riesgo asociados en el seguimiento previsto a los 4 años de la inclusión.

Métodos: Se analizan los resultados de las primeras 1.100 participantes que han completado el seguimiento. Se ha realizado una nueva encuesta clínica y una nueva morfometría vertebral. Las fracturas incidentes femorales y no vertebrales-no femorales se recogen en la encuesta y se confirman por revisión de historia

clínica mientras que las fracturas vertebrales incidentes se identifican por morfometría.

Resultados: El seguimiento fue de 4,21±0,27 años, edad de 65,00±3,59, IMC 28,65±4,69. La incidencia global de fracturas osteoporóticas fue del 10,9% (n=120 mujeres; 130 fracturas): fracturas vertebrales (FV) 6,5%, fractura de Colles 2,2%, fractura femoral 0,5% y otras fracturas 2,7%. No hubo diferencias en la edad, el IMC, la frecuencia de comorbilidades ni en los antecedentes familiares de fractura entre las mujeres con y sin fractura incidente. En las mujeres con fractura incidente fueron más frecuentes: la osteoporosis densitométrica 38,3% vs. 25,6%, las FV prevalentes 11,7% vs. 3,2%, el consumo actual de esteroides 9,2% vs. 1,8% y el tratamiento antiosteoporótico actual 61,7% vs. 40,4% (p<0,05). En la fase basal la prevalencia de tratamiento antiosteoporótico era del 20,3%.

Conclusiones: En el seguimiento a 4 años de nuestra cohorte los principales factores de riesgo asociados a las fracturas osteoporóticas incidentes fueron la osteoporosis densitométrica, las FV previas, el uso actual de corticoides y el recibir tratamiento antiosteoporótico.

El incremento de tratamientos antiosteoporóticos entre las dos fases puede estar inducido por la participación en la cohorte.

66. Eficacia y seguridad del tratamiento con hormona paratiroidea PTH 1-84 en osteoporosis severa

Bernad Pineda M¹, Garcés Puentes MV², Fernández Prada M³, González Gómez ML⁴, Morcillo Valle M⁵, Godoy Tundidor H⁶, Castilla Plaza A⁶
1 Hospital Universitario La Paz. Madrid; 2 SIGEMED. Madrid; 3 Hospital de Guadalajara; 4 Hospital El Escorial (Madrid); 5 Hospital Niño Jesús. Madrid; 7 Hospital Carlos III. Madrid

La eficacia de la PTH 1-84 en la prevención de fracturas vertebrales es alta, sin embargo, produce hipercalcemia e hipercalcúria en algunos pacientes.

Objetivos: Determinar eficacia y seguridad (incidencia de hipercalcemia e hipercalcúria) del tratamiento con PTH durante dos años en mujeres postmenopáusicas (MP) con osteoporosis severa.

Métodos: Se evaluaron de forma prospectiva 145 MP con historia de fracturas osteoporóticas o T-score ≤-3 en columna lumbar (CL) que fueron tratadas con 100 µg/día de PTH 1-84, asociado a calcio y vitamina D durante 2 años. Se realizó evaluación clínica y funcional de forma basal y semestral, control Rx axial basal y anual, densitometría basal y cada año, estudio metabólico al mes, 3 y 6 meses y después de forma semestral.

Resultados: La media de edad fue de 73,5±7,8 años, la DMO de CL aumentó un 15,5% al final del tratamiento (p<0,001). El 89,9% de los pacientes habían tenido antes de iniciar el tratamiento un

promedio de 2,57±1,9 fracturas vertebrales y durante el período de tratamiento el 28,2% sufrió alguna caída y de éstas, el 78% con resultado de fractura. El 27,4% de las pacientes consumían hipnóticos habitualmente. La media de EVA era de 63±18,7 en el 90,3% de las pacientes y a los 6 meses de 34,1±15,7 en el 30,8% de las que aún presentaban dolor de espalda. El test Timed Up & Go (TU&G) disminuyó de 21,4±7,7 a 17,2±5,2 segundos a los 6 meses (p<0,05). Después de 1, 2 y 3 meses de tratamiento el 30,6%, 23,9% y 9% y el 16,4%, 11,4% y 3,2% de las pacientes presentaron hipercalcemia e hipercalcúria, respectivamente, obligando a la suspensión del tratamiento en menos del 5%.

Discusión: El análisis prospectivo de esta serie de pacientes de varias consultas de Reumatología comprueba la eficacia clínica y densitométrica de la PTH. Es de destacar la importante mejoría del dolor de espalda y además, la significativa mejoría de la capacidad funcional medida por el test TU&G. El 28,2% de los pacientes presentaron al menos 1 caída durante el seguimiento, dato que coincide con que el 27,4% consumen hipnóticos. El 78% de los pacientes que sufrieron una caída presentó una fractura por fragilidad. Los datos de seguridad (hipercalcemia e hipercalcúria) coinciden con otros datos publicados.

Conclusiones: La PTH mejora significativamente el dolor de espalda y la capacidad funcional en mujeres con osteoporosis severa tras 2 años de tratamiento, de forma segura. Es de gran importancia instruir al paciente para evitar caídas.

67. Estado de la vitamina D en mujeres españolas embarazadas

García Carazo S, De la Calle M, Gallardo T, Alcocer Amores P, Díaz M, Torrijos Eslava A
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Objetivos: La vitamina D forma parte de un complejo sistema endocrino clásicamente conocido por su papel en el metabolismo mineral óseo. En los últimos años se ha implicado en procesos tan diversos como patología vascular, función inmune y hasta en función placentaria. Actualmente, la insuficiencia e incluso el déficit de vitamina D afecta a más de la mitad de la población general española. Estudios a nivel mundial describen también este déficit en mujeres embarazadas, con una probable relación con el desarrollo de preeclampsia, diabetes gestacional o bajo peso al nacimiento. Nuestro objetivo fue evaluar los niveles de vitamina D en una población española de mujeres embarazadas.

Métodos: Se estudiaron 89 mujeres embarazadas, reclutadas en consulta de Ginecología entre enero y junio de 2012. Según edad gestacional se dividieron en 2 cohortes: 49 mujeres (55%) se encontraban en el primer trimestre de embarazo (aproximadamente semana 12 de gestación), y 40 (45%), en el tercer trimestre (aproximadamente semana 32-34 de gestación). Desde la semana 12-14 de gestación recibieron suplemento vitamínico (Natalben

Supra[®]), que contenía 5 µg (200 UI) de colecalciferol. Los embarazos se clasificaron como múltiple (≥2 fetos) y único (1 feto). La 25-Hidroxivitamina D se midió en sangre, en ng/ml, considerando insuficiencia de vitamina D: 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l); y déficit de vitamina D: <20 ng/ml (50 nmol/l). Los meses de extracción de sangre se agruparon en meses de enero a junio. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11.0.

Resultados: De las 89 mujeres estudiadas, las 49 pertenecientes al grupo de primer trimestre de gestación, tenían una edad media de 35,27±3,82 años y niveles medios de vitamina D de 16,53±7,42 ng/ml. En el segundo grupo, la edad media de las 40 pacientes fue 33,78±5,54 años, con una vitamina D media de 17,45±5,78 ng/ml. Las 40 (100%) recibían 200 UI diarias de vitamina D. Sólo se registró el tipo de embarazo en 80 de las 89 mujeres (89%), siendo el 51% (41/80) único, y el 49% (39/80) múltiple, no encontrándose diferencias significativas en el nivel de vitamina D entre ambos (16,27±5,24 ng/ml vs. 17,23±7,86 ng/ml, p=0,52).

Conclusiones: Igual que en la población general española, existe un déficit de vitamina D en mujeres embarazadas, tanto en el primer trimestre, como en el tercero. Los suplementos actuales de 200 UI diarias de vitamina D no son suficientes para alcanzar niveles óptimos de dicha vitamina D en sangre.

68. Casuística de fracturas atípicas en el Complejo Hospitalario Santiago de Compostela

Cano Cardona DA, Ruiz Rituerto C, Noya Álvarez F, Gallego Goyanes A, Del Río Pombo E, Caeiro Rey JR
Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela (A Coruña)

Objetivos: Primario: Incidencia de fracturas atípicas en el A.S. Santiago de Compostela.

Secundarios: Análisis comparativo frente a Frs. subtrocantericas (SubT) y mediodiafisarias (MedDf) de fémur. Relación con uso prolongado BF. Relación con otras alteraciones Metab. O-M.

Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo, a través de una búsqueda activa de fracturas atípicas en el Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, desde enero del 2005 a diciembre del 2011.

Se inició la búsqueda con los pacientes codificados al alta con diagnóstico de fractura subtrocanterica de cadera y diáfisis femoral cerrada, mayores de 55 años.

Se evaluó radiológicamente el tipo de fractura y se incluyeron aquellas que cumplían criterios de fracturas atípicas.

Con los datos obtenidos realizamos un análisis estadístico descriptivo evaluando variables como la edad, tiempo de tratamiento con bifosfonatos, dolor prodromico, técnica de osteosíntesis fresado/no fresado, consolidación a los 6 meses, dinamización de clavo y uso posterior de 1-34 PTH, así como tambien estudios de metabolismo óseo con niveles basales de Ca, Vit D, PTH

Resultados: Encontramos 160 fracturas subtrocantericas y 107

fracturas diafisarias de las cuales 21 cumplían criterios de atípicas (16 mediodiafisarias – 5 subtrocantericas) todas estas en mujeres (15 pacientes) con edad promedio de 74,61 años de edad, tiempo de tratamiento medio de 6,17 años, y dolor previo en muslo de 6,9 meses; en cuanto a la técnica quirúrgica se realizó enclavado endomedular en todos los casos (12 fresados y 9 no fresados), se observó retardo en la consolidación a los 6 meses en 7 fracturas y se realizó dinamización del clavo en 5 de ellos. En 8 pacientes se inició tratamiento con 1-34 PTH. En general observamos deficiencia de Vit D con valor promedio de 29,8 ng/ml.

Conclusiones: Al valorar los datos encontramos mayor incidencia de fracturas atípicas mediodiafisarias de fémur 76% en comparación con las subtrocantericas. La presentación de bilateralidad se observó en un 40%. También al valorar la consolidación vimos que de las 7 fracturas con retardo en la consolidación 5 eran clavos no fresados y solo 2 fresados lo que nos muestra una tasa de consolidación en los clavos fresados a los 6 meses del 77% vs. 44% en los clavos no fresados.

En cuanto al uso de 1-34 PTH los criterios para inicio del tratamiento fueron dolor en muslo ipsilateral o contra lateral y no signos de callo blando a los 3 meses post qx. Se realizó enclavado profiláctico contra lateral en 2 pacientes por presentar dolor y signos radiológicos (RNM) de edema óseo.

Si bien las fracturas atípicas tienen una baja incidencia en nuestra comunidad cada vez se hace más prioritario reconocerlas para dar el enfoque adecuado a este tipo de fracturas y evitar fracturas contra laterales con la morbimortalidad y costos que de éstas se genera.

70. Estudio del reflejo estapedial en la enfermedad de Paget. Un estudio casos-controles

De la Fuente Cañibano R¹, Bateucos Caletro A², Jañez Moral M³, Díaz Álvarez A⁴, Gómez González JL⁵, Del Pino Montes J¹
1 Hospital General Universitario. Ciudad Real; 2 Hospital Clínico Universitario. Salamanca; 3 Hospital Virgen de la Luz. Cuenca; 4 Hospital Virgen de la Vega. Salamanca

Objetivos: El reflejo estapedial se produce por un estímulo sonoro intenso, que provoca una contracción bilateral del músculo del estribo y limita el hundimiento del estribo en la ventana oval. Típicamente se describe la ausencia de dicho reflejo en la otosclerosis por fijación del estribo. Se ha descrito presencia de otosclerosis en la enfermedad de Paget (EP).

Métodos: Se realizó un estudio casos y controles. Los casos eran EP craneal en la gammagrafía con Tc-99 y los controles eran EP sin afectación craneal gammagráfica. La muestra fue de 50 pacientes, 25 hombres y 25 mujeres. 30 presentaron EP sin afectación craneal, y 20 con afectación craneal (13 EP con afectación craneal sin afectación temporal y 7 eran EP con afectación craneal y temporal). Se realizó una anamnesis y exploración exhaustivas. Se realizó a todos ellos una prueba para estudio del reflejo del estribo, analizándose oído derecho (OD) y oído izquierdo (OI) independientemente.

Resultados: Se realizó el análisis estadístico: prueba T-student para las variables métricas y Chi cuadrado para las variables no métricas, utilizando el programa SPSS 19. Nivel de significación P<0,05. Los resultados estadísticos para edad y sexo (p=0,223 para la edad y p=0,502 para el sexo) no influyen en el resto de los resultados.

La ausencia de reflejo se repartió de la siguiente forma: OD: en 6/30 pacientes grupo de EP sin afectación craneal, 6/13 en los EP con afectación craneal sin afectación temporal y 5/7 en los EP con afectación craneal y temporal. En OI: en 7/30 EP sin afectación craneal, 7/13 EP con afectación craneal sin afectación temporal y 4/7 EP con afectación craneal y temporal.

Se realizó estudio estadístico: para el OD: $\chi^2=0,010$ entre el grupo de EP sin afectación craneal y EP con afectación craneal y $\chi^2=0,279$ entre el grupo de EP con afectación craneal sin afectación temporal y el grupo de EP con afectación craneal y temporal. Para el OI: $\chi^2=0,022$ entre el grupo de EP sin afectación craneal y EP con afectación craneal y $\chi^2=0,888$ entre el grupo de EP con afectación craneal sin afectación temporal y el grupo de EP con afectación craneal y temporal.

Conclusiones: El estudio del reflejo del estribo concluye que existieron diferencias estadísticamente significativas para ambos oídos entre EP sin afectación craneal y EP con afectación craneal, pero no hubo diferencias entre EP con afectación craneal sin afectación temporal y EP con afectación craneal y temporal.

71. Manifestaciones vestibulares en la enfermedad de Paget. Un estudio casos-contrroles

De la Fuente Cañibano R¹, Batuecas Caletro A², Jañez Moral M³, Díaz Álvarez A⁴, Gómez González JL¹, Del Pino Montes J¹

1 Hospital General Universitario. Ciudad Real; 2 Hospital Clínico Universitario. Salamanca; 3 Hospital Virgen de la Luz. Cuenca; 4 Hospital Virgen de la Vega. Salamanca

Objetivos: La enfermedad ósea de Paget (EP), se caracteriza por un incremento de la resorción ósea, seguido de una formación excesiva, que altera el remodelado óseo. La complicación neurológica es la afectación del hueso temporal con afectación a nivel intrapetoso y ello puede alterar tanto el laberinto anterior como el posterior.

Métodos: Se realizó un estudio casos y controles. Los casos eran pacientes con EP craneal en la gammagrafía con TC-99 y los controles eran EP sin afectación craneal gammagráfica. El tamaño muestral fue de 50 pacientes, 25 hombres y 25 mujeres. 30 presentaron EP sin afectación craneal, 13 EP con afectación craneal sin afectación temporal y 7 eran EP con afectación craneal y temporal. Se realizó una anamnesis y exploración vestibular exhaustiva. Se realizó a todos ellos un videonistagmograma y se consideró déficit vestibular a aquellos pacientes que presentaban un valor superior al 20% en las pruebas calóricas.

Resultados: Se realizó un estudio descriptivo de los datos y el

análisis estadístico: prueba T-student para las variables métricas y Chi cuadrado para las variables no métricas, utilizando el programa SPSS 19. Nivel de significación P<0,05. Ambas (p=0,223 para la edad y p=0,502 para el sexo) no influyen en el resto de los resultados.

Un 22% (11/50) de los pacientes referían crisis vertiginosas típicas. 5/30 eran EP sin afectación craneal, 4/13 eran EP con afectación craneal sin afectación temporal y 2/7 eran EP craneal y temporal.

Sin embargo, hasta el 46% de los pacientes presentaron una hiporreflexia canalicular.

El resultado de la prueba calórica en función del grupo, mostró que el 40% (12/30) de los pacientes con EP sin afectación craneal tenían un resultado patológico. Un 46,1% (6/13) de los pacientes con EP con afectación craneal sin afectación temporal y un 71,4% (5/7) de los pacientes con EP craneal y afectación temporal. Sin embargo, las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas ($\chi^2=0,297$ entre el grupo de EP sin afectación craneal y EP con afectación craneal, y $\chi^2=0,279$ entre el grupo de EP con afectación craneal sin afectación temporal y el grupo de EP con afectación craneal y temporal).

Conclusiones: Se concluye por tanto que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el déficit vestibular para los grupos EP no craneal, EP craneal no temporal y EP craneal temporal.

72. Inhibidores de la aromatasas y masa ósea

Alcocer Amores P, Torrijos Eslava A, García Carazo S, Del Olmo Pérez L, Martín Mola E

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Objetivos: Ver la relación entre el tratamiento con IA y la evolución de la DMO. Observar si existen diferencias entre los distintos principios activos.

Métodos: Se incluyeron 32 pacientes con cáncer de mama tratados con IA enviados a la consulta de metabolismo óseo. Habían recibido tratamiento con anastrozol (A), letrozol (L) y exemestano (E) durante un periodo de 1 a 5 años. En la visita inicial se recogieron factores de riesgo como ingesta de lácteos, actividad diaria, tabaquismo, caídas, antecedentes familiares (AF) y personales (AP) de fx de cadera, menopausia, menarquia y toma crónica de corticoides (GC). Se midió la DMO en el momento basal (B) de la primera visita, y de forma periódica al año, así como los niveles de vitamina D (Vit D), D-piridinolina (D-piri), calcio sérico (Ca) y calciuria en 24 horas. El estudio estadístico se realizó mediante el sistema SPSS 11.0.

Resultados: En la cohorte de 32 pacientes, la edad era de $65 \pm 11,15$ años. La ingesta media de lácteos era de 465 mg, la edad media de menarquia era de 12,6 y la edad media de la menopausia era de 45,75. Tenían AF de Fx de cadera 4/32 (12,5%). Eran fumadoras 2/32 (6%), realizaban una vida activa 12/32 (37,5%) y presentaban toma crónica de GC 1/32 (3,1%). En tratamiento con A se encontraban 20/32 (62,5%), con L 7/32 (21,8%) y con E 5/32 (15,6%). La duración media del tratamiento

con IA fue de 3,78 años, la densidad mineral ósea basal en columna (DMO CL B) fue de $0,8335 \pm 0,13$ (T-Score -2,25). La densidad mineral ósea basal en cabeza femoral (DMO CF B) fue de $0,645 \pm 0,11$ (T-Score -2,46). En la visita basal 13/32 (40,1%) pacientes presentaban osteoporosis (OP) en CL y, en CF 16/32 (50%). La tasa de tratamiento con bifosfonatos (BF) en la visita basal 6/32 (18,75%) y suplementos con calcio o Vit D 10/32 (31,25%). Los niveles medios de Vit D basal fueron de 18,25, de D-piri de 7,7, Ca de 9,6 y calciuria en 24 horas de 142,24. Se pautó tratamiento con BF a 24/32 (75%) y 1/32 (3,1%) con denosumab.

La DMO CL al año de las pacientes a las que se pautó tratamiento fue de 0,792 (T-Score -2,17) +3,8%. En CF la DMO al año de las pacientes tratadas fue de 0,589 (T-Score -2,52) +0,8%. En los pacientes que no recibieron tratamiento presentaron una DMO CL media al año de 0,9249 (T-Score -1,37) +0,5% y en CF 0,715 (T-Score -1,81) -1,8%.

Durante el primer año de los pacientes que se pautó tratamiento con BF 7/19 (36,8%) presentaron alguna Fx vertebral y ninguna paciente presentó Fx de cadera. En los pacientes tratados no se observaron diferencias significativas en la evolución de la DMO en el tratamiento con los diferentes IA (p=0,447).

Conclusiones: En pacientes tratados se observa una ganancia del 3,8% en CL. En nuestra cohorte de pacientes no tratadas parece observarse una tendencia a la pérdida de masa ósea en CF en pacientes en tratamiento con IA sin embargo no llega a alcanzar significación estadística, dado que el número de pacientes es pequeño.

73. Hiperuricemia durante el tratamiento con teriparatide para la osteoporosis

Moro Álvarez MJ¹, Díaz Curiel M², Andrade M², De la Piedra Gordo C¹, Mahillo-Fernández F¹

1 Hospital de la Cruz Roja. Madrid; 2 Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Objetivos: Teriparatide (PTH 1-34) es un agente anabólico con eficacia demostrada en el tratamiento de la osteoporosis. Entre las precauciones de uso descritas en su ficha técnica se ha descrito el aumento en las concentraciones séricas de ácido úrico dado que en los ensayos clínicos incluidos un 2,8% de los pacientes tratados presentaron hiperuricemia.

Objetivos: Determinar si en nuestra práctica clínica habitual se producen alteraciones en el balance metabólico del ácido úrico así como la prevalencia de hiperuricemia y su trascendencia clínica.

Métodos: Estudiamos 73 pacientes con osteoporosis en tratamiento con PTH 1-34, 66 mujeres y 7 varones. Con una media de edad de 74,8 años. En todos ellos se determinaron valores bioquímicos séricos de: creatinina, calcio, fósforo, ácido úrico con dos determinaciones: una basal y otra entre los 12-24 meses de tratamiento. Además en 20 de estos pacientes se realizó balance de ácido úrico con recogida de orina de 24 hrs mediante un auto-

analizador automático ADVIA 2400 de Siemens.

Resultados: Durante el tratamiento con PTH 1-34 no hubo variaciones significativas en los niveles séricos de calcio, fósforo y creatinina. Sin embargo, se produjo un incremento medio significativo del 19,32% del ácido úrico sérico, desde valores basales de $4,88 \pm 1,33$ mg/dl a valores tras el tratamiento de $5,81 \pm 1,50$ mg/dl (p<0,0001). Solo dos pacientes desarrollaron hiperuricemia, definida por valores de ácido úrico séricos $\geq 7,8$ mg/dl lo que supone una prevalencia del 2,74%.

Encontramos un aumento significativo de la uricosuria, aunque dentro de la normalidad (c.n. 200-800 mg/d) de $290,1 \pm 136,9$ basal a 334 ± 111 mgrs/día (p=0,05) y aumento no significativo del aclaramiento de ácido úrico (c.n. >6 ml/min) de $7,58 \pm 14,9$ ml/min a $12,81 \pm 24,2$ ml/min.

Por ello, interpretamos que la etiopatogenia por la que el tratamiento con PTH 1-34 produce un aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es por un aumento en la producción endógena, dada su acción anabólica, y no por efecto sobre el túbulo renal.

Conclusiones: El tratamiento con PTH 1-34 produjo un aumento del ácido úrico sérico en nuestros pacientes, aunque solo un 2,74% desarrollaron hiperuricemia. Se ha descartado que este efecto se deba a una acción de teriparatide sobre el túbulo renal.

74. DXA Z-score versus Ad-SoS Z-score para valorar masa ósea en pacientes celíacos

Pedrera Zamorano JD, López Rodríguez MJ, Canal Macías ML, Calderón García JF, Róncero Martín R, Lavado García JM

Universidad de Extremadura

Objetivos: El objetivo planteado es conocer la prevalencia de baja masa ósea en pacientes afectados de EC y establecer la posible relación entre la modificación de las medidas de masa ósea y su relación con las modificaciones de los parámetros antropométricos.

Métodos: Se ha estudiado un grupo de 36 pacientes afectados de enfermedad celíaca con una edad media de 23,72±5,93 años. Este grupo de pacientes se ha extraído de un estudio longitudinal de 12 años de evolución. La mayoría fueron diagnosticados de enfermedad celíaca en edad pediátrica en base a historia de malaabsorción intestinal, biopsia intestinal y anticuerpos antiendomiso y anti gliadina positivos. A todos se les midió la velocidad del ultrasonido amplitud dependiente (Ad-SoS, m/s) de la segunda a la quinta falanges proximales de la mano no dominante. La densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y en

cadera se midió mediante técnica DXA. Se ha utilizado el valor del Z-score, que nos informa de la masa ósea respecto al promedio de población de similar edad, sexo y raza y da cuenta de cambios más recientes de la masa ósea.

Resultados: Hemos observado una relación significativa y positiva entre el incremento de peso y talla entre la primera y la segunda medición y el incremento de Ad-SoS ($r=0,69$; $p=0,0002$ y $r=0,818$; $p<0,0001$, respectivamente). Al discriminar entre sujetos con Z-score de ultrasonidos > 0 ó < -1 encontramos que estas relaciones significativas y positivas desaparecen en los individuos con Z-score < -1 y se mantiene cuando el Z-score es superior a -1 . El número de pacientes que presentan cifras de Z-score por debajo de -1 desviaciones estándar con técnicas de ultrasonidos es del 20,58% ($n=8$). Estas cifras aumentan cuando utilizamos técnicas radiológicas para valoración de la masa ósea hasta el 30,43% ($n=11$) en columna lumbar y hasta el 39,13% ($n=14$) en cuello de fémur.

Conclusiones: Consideramos el valor de DXA Z-score útil para valorar masa ósea en pacientes celíacos jóvenes y se debe hacer un seguimiento de los mismos para evitar el desarrollo y complicaciones de la enfermedad ósea.

75. Análisis de la evolución del CTX a los 10 años en la cohorte de mujeres postmenopáusicas de Albacete

Navarro Casado L, Blázquez Cabrera JA, Navarro Martínez A, Andrés Fernández C

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Objetivos: En el año 2000 realizamos un estudio de osteoporosis en una muestra representativa de mujeres postmenopáusicas recientes. Ahora hemos llevado a cabo un reevaluación de la cohorte a los 10 años del inicio. El objetivo de este estudio es el análisis comparativo de los valores CTX al inicio del estudio y a los 10 años de seguimiento, de esta cohorte de mujeres postmenopáusicas.

Métodos: 208 mujeres de 50 a 55 años (media 52,7±1,6 años) fueron seleccionados al azar en la provincia de Albacete (España) durante los años 1999-2000. Todas las mujeres eran postmenopáusicas, de 6 a 36 meses y no tenían enfermedades ni recibían tratamientos que pudieran afectar al metabolismo óseo. El análisis de los marcadores óseos se realizó al inicio en 197 mujeres. Uno de los marcadores estudiados fue CTX: SerumCrossLaps (Osteometer). Ahora hemos hecho una evaluación clínica y de pruebas de laboratorio a los 10 años del inicio. Se ha llevado a cabo la determinación de CTX en suero (ECLIA, Roche) en 186 mujeres. Se han comparado los valores actuales con los basales. También se ha hecho un análisis comparativo entre grupos con y sin tratamientos y entre grupos con diferentes tratamientos.

Resultados: Se realizó la determinación de CTX en 186 mujeres de 63,5±1,6 años. La media de CTX fue 0,376±0,201 ng/ml. 30

mujeres (16,1%) tenían valores elevados ($>0,573$ ng/ml). Al inicio del estudio la media de SerumCrossLaps (Osteometer) fue de 4,408±1,774 pmol/L. 33% de las mujeres tenían valores elevados (>4905 pmol/L).

CTX y tratamientos. A los 10 años del inicio, 84 mujeres (47,5%) estaban tomando algún fármaco para la osteoporosis: 72 con tratamiento activo más calcio y vitamina D y 12 sólo con calcio y vitamina D. La media de CTX en el grupo con tratamiento ($n=84$) ha sido de 0,343±0,194 ng/mL y en el grupo sin tratamiento ($n=81$), 0,406±0,170 ng/mL ($p=0,028$). En la comparación según el grupo de fármacos, encontramos los siguientes resultados: grupo con bisfosfonatos ($n=41$), CTX 0,255±0,169 ng/mL; grupo con raloxifeno ($n=24$), CTX 0,373±0,182 ng/mL ($p<0,01$).

Conclusiones: 1) Para comparar los valores de CTX basales y a los 10 años en nuestra cohorte de mujeres postmenopáusicas, hay que tener en cuenta que se han realizado con diferentes métodos. 2) El valor promedio actual es comparativamente más bajo que al inicio del estudio. El porcentaje de mujeres con turnover óseo alto para CTX se ha reducido, probablemente debido a que un número importante de mujeres está con tratamiento para la osteoporosis. Otro factor que puede influir en la disminución del recambio óseo es que han transcurrido más de 10 años desde la menopausia. 3) La media de los valores de CTX es menor en las mujeres tratadas por osteoporosis, en comparación con las mujeres sin tratamiento. 4) Las pacientes tratadas con bisfosfonatos tienen un promedio de valores de CTX significativamente más bajo que las tratadas con raloxifeno, como cabía esperar.

76. Denosumab reduce la porosidad intracortical en mayor medida que alendronato en el hueso cortical compacto y en la porción externa de la zona de transición entre hueso cortical y trabecularSeeman E¹, Zebaze RM¹, Libanati C², Austin M³, Bilezikian JP⁴
1 Austin Health, University of Melbourne (Victoria, Australia); 2 Amgen Inc.; 3 Thousand Oaks (California, EE.UU.); 4 College of Physicians and Surgeons, Columbia University (New York, EE.UU.)

Objetivos: Denosumab reduce el remodelado y la porosidad cortical y aumenta la DMO volumétrica cortical en mayor medida que alendronato. El remodelado depende de la superficie. Denosumab puede inhibir los osteoclastos en todo el esqueleto sin unirse a la matriz ósea. La afinidad de alendronato por el mineral óseo puede limitar su distribución en los compartimentos esqueléticos más profundos y distantes de las superficies óseas, por lo que podría inhibir en menor medida el remodelado intracortical. Por ello hipotetizamos que el efecto de denosumab podría ser mayor que el de alendronato en el hueso cortical compacto pero no necesariamente en el hueso trabecular.

Métodos: Se aleatorizó a mujeres postmenopáusicas de 61±5 años a recibir, de forma doble ciego, 60 mg de denosumab cada 6 meses ($N=83$), 70 mg de alendronato semanal ($N=82$) o placebo ($N=82$). Todas recibieron calcio y vitamina D. Se midió la fracción volumétrica ósea (BV/TV) trabecular y la porosidad en el hueso cortical compacto y en la zona cortical trabecularizada

(zona de transición, tanto externa como interna -la más cercana al hueso trabecular-) basal, y a los 6 y 12 meses, mediante imágenes de tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) del radio distal analizadas con el software STRAX1.0, que cuantifica la porosidad.

Resultados: A los 12 meses, ambos tratamientos redujeron la porosidad y aumentaron el BV/TV con respecto a la visita basal. El efecto de denosumab fue 2 veces superior al de alendronato en la zona cortical compacta (diferencia en puntos porcentuales a los 12 meses respecto a visita basal de $-1,22\%$ para denosumab ($p<0,001$ vs. basal) y $-0,54\%$ para alendronato ($p<0,03$ vs. basal), $p=0,039$ entre grupos) y en la porción externa de la zona de transición ($-1,95\%$ para denosumab ($p<0,001$) y $-0,86\%$ para alendronato ($p<0,005$), $p=0,008$ entre grupos). En la porción interna de la zona de transición, se observó una tendencia similar ($-1,15\%$ para denosumab ($p<0,001$) y $-0,81\%$ para alendronato ($p<0,001$), $p=0,063$ entre grupos). No hubo diferencia en el hueso trabecular ($+0,24\%$ para denosumab ($p<0,001$) y $+0,19\%$ para alendronato ($p<0,005$), $p=0,258$ entre grupos).

Conclusiones: La superioridad de denosumab sobre alendronato en el hueso cortical, el cual constituye el 80% del esqueleto, podría ser parcialmente debida a su accesibilidad a todas las superficies óseas. Las mejoras en el compartimiento cortical podrían asociarse con una mayor resistencia a fuerzas de compresión y torsión.

77. Sobre la naturaleza de las bases genéticas del fenotipo de alta masa ósea en mujeres postmenopáusicas españolas

Sarrión Pérez-Caballero P¹, Mellibovsky Sandler L², Soler Sala M¹, Urreiziti Fxedexa R¹, Cols Coll N¹, García Giralt N², Yoskovitz G², Aranguren Á¹, Güerri Fernández R², Nogués Solán X²

1 Facultad de Biología. Universidad de Barcelona; 2 Hospital del Mar. Barcelona

Los estudios de asociación a lo largo de todo el genoma (GWAs) han identificado genes implicados en la densidad mineral ósea (DMO). La alta masa ósea (HBM) puede estar causada por un conjunto de alelos protectores o por la presencia de una variante muy penetrante, como algunas identificadas en el gen LRP5.

Objetivos: Establecer la prevalencia de HBM en la cohorte BARCOS, determinar si alguno de los casos de HBM es portador de mutaciones en el gen LRP5, caracterizar el patrón de expresión de genes específicos de osteoblastos y de la vía de WNT en osteoblastos primarios de dos casos de HBM y determinar si existe una correlación inversa entre el número de alelos de riesgo y la HBM.

Métodos: La HBM se definió como un *Z-score* (Lumbar+femoral) >4. Se amplificaron y secuenciaron los exones relevantes de LRP5. En una familia se estudió la cosegregación de marcadores de la región del gen LRP5. Se analizó la expresión de 88 genes específicos de osteoblastos o de la vía de WNT en RNA de osteoblastos de dos individuos HBM y de dos controles, utilizando un Panel

de Roche. Se genotiparon SNPs de estudios de GWAs anteriores en los casos de HBM y en sus parientes y se obtuvieron valores ponderados para cada individuo que se graficaron en relación a valores de DMO.

Resultados y discusión: En la cohorte BARCOS, 0,6% de los individuos tiene valores de DMO en el rango de HBM. No se encontró ninguna mutación en los exones de LRP5 analizados en estos pacientes. Además, en un caso familiar de HBM, el análisis de cosegregación descartó como responsable del fenotipo tanto a LRP5 como a los genes DKK2, IL6R, RANK, BMP2, y KRM1. RANKL cosegregó pero no se le encontró ninguna mutación. Cinco genes estaban sobreexpresados en las dos muestras de HBM: BMP4, COL10A1, RUNX2, FZD3 y SOX6, y cuatro tenían una expresión disminuida: DLX3, TWIST1, IL6R, y PPARG. Finalmente, los resultados preliminares apuntan a una correlación inversa entre alelos de riesgo y DMO en este grupo de mujeres, a pesar de que dos mujeres con los valores más altos de DMO presentaron los mayores niveles en alelos de riesgo ponderados. Una posible explicación para estos casos es que sean portadores de una variante genética penetrante de baja frecuencia, todavía desconocida.

Conclusiones: LRP5 no es la causa de la HBM en los casos estudiados. Los resultados del estudio de expresión plantean nuevas hipótesis que requieren ser investigadas. La alta masa ósea puede tener heterogeneidad genética.

78. Consenso sobre los criterios de derivación de la paciente con osteoporosis postmenopáusica: oportunidades de mejora en el ámbito sanitario público español

Del Pino Montes J¹, Blanch J², Moro Álvarez MJ³, Valero Díaz de Lamadrid C⁴, Nogués Solán X⁵, Canals L⁶, Lizán Tudela L⁶

1 Hospital de Salamanca; 2 Hospital del Mar. Barcelona; 3 Hospital de la Cruz Roja. Madrid; 4 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria); 5 Amgen S.A. Barcelona; 6 Outcomes'10. Castellón

Al igual que sucede con otras patologías crónicas, el manejo de la osteoporosis postmenopáusica (OPM) difiere, entre las recomendaciones de las guías de práctica clínica y la consulta médica real.

Objetivos: Describir la situación actual del manejo de la paciente con OPM, como paso previo a la realización de un consenso entre expertos sobre los criterios de derivación.

Métodos: Cuestionario estructurado cumplimentado por 38 expertos, pertenecientes a diversas especialidades médicas y a 13 sociedades científicas. El cuestionario forma parte de un estudio más amplio que incluye una técnica Delphi, cuyo objetivo se dirige a la implementación de un consenso de derivación. Cada cuestión debía puntuarse del 1 al 9 según el grado de acuerdo: 1 (no ocurre en absoluto) y 9 (ocurre en todos los casos). Para facilitar su interpretación se han definido 3 rangos que agrupan las puntuaciones: 1-3 rango de negación; 7-9 rangos de afirmación, resto indeterminado.

Resultados: Según los expertos consultados no se siguen nunca, o prácticamente nunca, protocolos de actuación en OPM (solo el 10,50% puntuó en el rango 7-9), ni protocolos de interconsulta y derivación (el 10,60% puntuó en el rango de 7-9). Asimismo, no suelen emplearse de rutina ni escalas de valoración de riesgo de OP ni de riesgo de fracturas (el 2,86% puntuó en el rango de afirmación). En la prevención de la OPM, los expertos otorgan similar importancia a las distintas especialidades, mientras que en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, Reumatología destaca con la mayor importancia. No se emplean de rutina instrumentos de valoración de la evolución de las pacientes. Es especialmente infrecuente el empleo de cuestionarios de CVRS, de satisfacción y de cumplimiento terapéutico.

Aunque los expertos no refieren problemas importantes en la accesibilidad a la densitometría, sí que describen el tiempo de demora como un problema. El circuito que más se ajusta a la práctica clínica habitual en una paciente con OPM sin fractura y sin factores de riesgo de fractura es el que implica a Atención Primaria en las etapas preventivas, de tratamiento y de seguimiento, y a Reumatología en caso de no obtener mejora.

Conclusiones: La visión general que se extrae de la situación del manejo de la OPM es que existen amplias oportunidades de mejora, tanto en la definición e implementación de protocolos de actuación, derivación y seguimiento, así como en el empleo de instrumentos de valoración.

79. Consenso nacional sobre los criterios de derivación de la paciente con osteoporosis postmenopáusica

Del Pino Montes J¹, Blanch J², Moro Álvarez MJ³, Valero Díaz de Lamadrid C⁴, Nogués Solán X⁵, Canals L⁶, Lizán Tudela L⁶

1 Hospital de Salamanca; 2 Hospital del Mar. Barcelona; 3 Hospital de la Cruz Roja. Madrid; 4 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria); 5 Amgen S.A. Barcelona; 6 Outcomes'10. Castellón

Existen oportunidades de mejora en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (OPM), así como divergencias entre los deseos y el pronóstico de los expertos acerca de su manejo.

Objetivos: Dar una respuesta consensuada a cuestiones relacionadas con la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la OPM, y elaborar un documento de consenso con recomendaciones generales de actuación, y específicamente sobre los criterios de derivación entre especialistas.

Métodos: Técnica Delphi con dos rondas de consulta. Participaron en el estudio 38 expertos, pertenecientes a diversas especialidades médicas y a 13 Sociedades Científicas Nacionales. El primer cuestionario surgió de la revisión de la literatura y de las aportaciones del comité científico. A partir de los resultados obtenidos en la primera ronda se realizó el segundo cuestionario. Los expertos puntuaron en una escala tipo Likert (1=desacuerdo, 9=acuerdo). Se calculó la distribución de las puntuaciones en tres rangos: 1-3 (negación), 4-6 (indeterminación), 7-9 (afirmación). Se

consideró alcanzado el consenso cuando el 75% o más de los expertos consultados puntuaron entre 7 y 9 (acuerdo), o puntuaron entre 1 y 3 (rechazo).

Resultados: a) En una paciente con OPM sin fractura y sin factores de riesgo de fractura el circuito de derivación propuesto es el que implica a Atención Primaria (AP) en las etapas preventivas, de tratamiento y de seguimiento, y a Reumatología en caso de no obtener mejora. b) En el caso de una paciente con OPM sin fractura, con factores de riesgo de fractura, el circuito más deseado es el que considera a AP en las etapas preventivas, de tratamiento y de seguimiento, derivando a la paciente a Reumatología o a unidades especializadas en Metabolismo Óseo si el riesgo es elevado; y en el caso de falta de condición física y debilidad muscular, riesgo de caídas o necesidad de uso de ortesis se derive a Rehabilitación (RHB). c) En el caso de una paciente con fractura aguda el circuito propuesto es el que implica a Traumatología en las etapas iniciales y a RHB en los casos concretos de pacientes que presentan restricción funcional y/o dolor crónico incapacitante refractario a tratamiento, continuando después en AP. Si se tratara de una fractura no aguda el circuito comenzaría en AP.

Conclusiones: Los circuitos propuestos intentan delimitar las interacciones entre los especialistas en cuanto al manejo óptimo de la paciente con OPM y deberían redundar en una gestión más eficiente de esta patología.

80. Consenso nacional sobre los criterios de derivación de la osteoporosis postmenopáusicas en base a los diferentes perfiles de pacientes

Del Pino Montes J¹, Blanch J², Moro Álvarez MJ³, Valero Díaz de Lamadrid C⁴, Nogués Solán X⁵, Canals L⁶, Lizán Tudela L⁶

1 Hospital de Salamanca; 2 Hospital del Mar. Barcelona; 3 Hospital de la Cruz Roja. Madrid; 4 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria); 5 Amgen S.A. Barcelona; 6 Outcomes'10. Castellón

Dentro de la osteoporosis postmenopáusicas (OPM) existen características clínicas (localización y existencia y/o riesgo de fractura) que permiten definir grupos de pacientes con un manejo diferenciado.

Objetivo: Valorar la existencia de grupos de pacientes con OPM en cuanto al manejo actual y en lo referente a los circuitos de derivación ideales y los más probables en cuanto a su pronóstico de ocurrencia.

Métodos: Técnica Delphi con dos rondas de consultas sucesivas. Los objetivos han sido conocer y describir la situación actual presente, e identificar las cuestiones para las que se alcanza consenso, desde las perspectivas de deseo y/o pronóstico sobre el futuro. Participaron en el estudio 38 expertos, pertenecientes a diversas especialidades médicas y a 13 Sociedades Científicas.

Los expertos puntuaron en una escala tipo Likert (1=desacuerdo, 9=acuerdo). Se calculó la distribución de las puntuaciones en tres rangos: 1-3 (negación), 4-6 (indeterminación), 7-9 (afirmación).

Se consideró alcanzado el consenso cuando el 75% o más de los expertos consultados puntuaron entre 7 y 9 (acuerdo), o puntuaron entre 1 y 3 (rechazo).

Resultados: Se siguen protocolos de actuación para el ingreso hospitalario en menos de la mitad de pacientes con fractura de cadera (42,85%). Los especialistas consideran que deberían seguirse (94,29%) y creen que sucederá (94,44%). Para el ingreso hospitalario de pacientes con fractura en una localización distinta a la cadera no se siguen protocolos (89,57%). Los expertos opinan que deberían seguirse (88,57%), aunque no tienen claro que sucederá (consenso en rango de incertidumbre). En el primer caso, la especificidad de derivación es la Traumatología (TT) y, en el segundo, en caso de fractura aguda, con intenso dolor y/o mal estado funcional, se debería derivar a TT o a Unidades Multidisciplinares. En las pacientes sin fractura pero con riesgo elevado de presentarla la derivación es a Medicina Interna (51,00%), aunque debería ser Reumatología (78,38%) y así sucederá (75,68%). El riesgo de fractura se basa en los antecedentes clínicos (81,08%) y la densitometría ósea (75,67%).

Conclusiones: Se describen tres perfiles de pacientes: con riesgo de fractura, con fracturas vertebrales y pacientes con fracturas no vertebrales. Únicamente se suelen seguir protocolos de actuación y derivación para algunas pacientes con Fractura de cadera. Las escalas de valoración del riesgo de fractura presentan escasa utilidad.

81. Carga asociada a las fracturas de cadera osteoporótica en España. Resultados del análisis intermedio del estudio PROA

Caeiro Rey JR¹, Álvarez Nebreda L², Mesa M³, Sorio F⁴, Gatell S⁵, Ferreira F⁶, Farre A⁷, Feudjo M⁸, Canals L⁹, Arellano J⁶, en nombre de los investigadores del estudio PROA

1 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (A Coruña); 2 Hospital Gregorio Marañón. Madrid; 3 Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco (Córdoba); 4 Amgen S.A. Barcelona; 5 Amgen Limited UK, Cambridge (Cambridgeshire, Reino Unido); 6 Amgen Inc, Thousand Oaks (California, EE.UU.)

En España tienen lugar aproximadamente 36.000 fracturas de cadera (FC) al año en individuos con edad igual o superior a 65 años. Sin embargo, existe poca evidencia sobre la carga económica y social que representan tanto a nivel nacional como de CC.AA.

Objetivos: Estimar la utilización de recursos sanitarios (URS) y costes asociados a las FC osteoporóticas durante el año siguiente a la fractura. Como objetivos secundarios, describir las características, impacto en la calidad de vida, autonomía y supervivencia del paciente e identificar los factores determinantes del coste. Se estima que la mayoría de la URS se produce durante el periodo de hospitalización, por lo que se determinó por protocolo, un análisis intermedio con este objetivo.

Métodos: PROA es un estudio observacional, prospectivo de 12 meses que actualmente está en fase de seguimiento. Se incluyeron 504 pacientes hospitalizados por una primera FC osteoporó-

tica (causada por un traumatismo de bajo impacto) y previa firma del Consentimiento Informado. La selección de centros participantes se basó en el supuesto de la diferencia en la URS dependiendo del tamaño del hospital y en la homogeneidad en cada grupo de hospitales (pequeños, medianos, grandes; Instituto de Información Sanitaria, 2008) y se definió para cada CC.AA. participante (Andalucía, Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco y Valencia) y se asignó el número de fracturas que reflejara el % de población ≥ 65 años cubierta por cada categoría de hospital. Se recogen datos demográficos, factores de riesgo, comorbilidades y el URS relacionados con la FC (visitas a urgencias, ambulancias, rehabilitación, asistencia domiciliar formal e informal, y en instituciones...). El EQ-5D, Índice de Barthel modificado y la Escala de Cadera de Harris, se determina a la inclusión (en relación al estado previo a la fractura), al alta y a los 4 y 12 meses. La población para el análisis intermedio se determinó cuando el 80% de los pacientes hubieran realizado la visita al alta.

Resultados: Se han incluido para el presente análisis 404 pacientes en 28 centros entre marzo de 2011 y mayo de 2012. Durante el congreso se presentarán los resultados del análisis.

Conclusiones y discusión: El análisis intermedio del estudio PROA, permitirá una primera aproximación a las características y la URS relacionados con la hospitalización de los pacientes con una primera FC osteoporótica en España, en las 6 CC.AA. participantes y determinado por sexo.

COMUNICACIONES ORALES

A	Aguilar R.....8	G	García Fontana B.....9	O	Ojeda Bruno S.....7
	Alcaraz A4		García Giralt N5		Ojeda Thies C..... 5
	Alonso Rodríguez V.....9		García Martín A.....9		Olmedo Samperio M.....9
	Álvarez Osorio JL.....4		García-Unzueta MT.....4	P	Paule B4
	Amado Señaris JA..... 4		Gil Garay E5		Pérez Cano R.....7
	Argente J.....8		Giner García M.....7		Pérez López J.....6
	Arias Moliz I6		Gómez-García JM 4		Peris P6
	Arozamena J6		Gómez González JM.....7		Permuy M.....8
	Artacho Rodríguez MA9		González B.....4		Piedra M..... 4
	Athanasiadis G5		González Cantalapiedra A.....8		Piedra Gordo C de la.....4
	Ávila Rubio V.....9		González Romero A.....9		Pino Montes J del.....7
B	Batuecas Caletrio A.....7		Guañabens N6		Prieto Alhambra D6
	Bellmunt F4		Guede D8		
	Berja A 4		Güerri R5	Q	Quevedo JC.....7
	Bilbao Cantarero A.....7	H	Hawkins Carranza F.....8	R	Ramos L 4
	Blasco J6		Hernández de Sosa N..... 5		Rentería C.....4
	Bohórquez Heras C.....5		Herrera S.....5		Reyes García R9
	Bolado A.....6		Huguet J8		Riancho Moral JA.....6
	Bravo Molina B4		Humbert L8		Río Barquero L del.....8
	Bustamante Pineda M.....5	J	Jañez Moral M7		Rodríguez de Gortazar A4,9
C	Caeiro JR8	L	Laiz A5		Rodríguez Moreno S7
	Carbonell Abella C.....6		Lara PC.....4		Rodríguez Lozano C7
	Carrasco JL.....6		López M.....8		Rodríguez Rey JC.....6
	Carretero Medina L.....9		López Rueda A.....6	S	Sañudo C6
	Casademont J5	M	Macho Pérez O.....5		Sarrión Pérez-Caballero P5
	Castrillón DJ9		Malouf J5		Sobrin García P9
	Chirivella I4		Martelli Y.....8		Soler Sala M.....5
	Climent MA..... 4		Martín Fernández L.....5		Soria JM 5
	Cols Coll N.....5		Martínez Díaz-Guerra G.....8		Soria Castro A.....6
D	Delgado Calle J6		Martínez Ferrer A.....6	T	Torre García M de la7
	Di Gregorio S8		Martínez Laguna D6		Torrea Valdepérez M.....9
	Díaz Álvarez A.....7		Martínez Pérez A5		Torrijos Eslava A..... 5
	Díaz González VB.....7		Martos Moreno G.....8	U	Urreizti Frexedas R..... 5
	Díez Pérez A6		Maycas Cepeda M.....4	V	Vázquez Gámez MA7
	Díez Romero P.....9		Mellado B..... 4		Varsavsky M.....9
E	Esbrit Argüelles P4		Mellibovsky Saidler L5		Vidal Vanaclocha F9
	Esteban E.....4		Miranda García C7	W	Whitmarsh T8
F	Fanciulli C.....9		Miranda García MJ.....7	Y	Yoskovitz G 5
	Fernández de Castro Díaz L..... 4		Monegal A6	Z	Ziyatdinov A..... 5
	Filgueira Rubio JS.....9		Montoya García MJ.....7		
	Frangi A8		Morales Santana S.....9		
	Fuente Cañibano R de la7		Muñoz F8		
			Muñoz Torres M.....9		
		N	Naranjo Hernández A7		
			Nogués Solán X 5,6		

COMUNICACIONES PÓSTER

A	Abad L.....19	Casanueva Fernández B..... 10	García Domínguez M.....20
	Aguado Acín P.....20	Catañeda Sanz S..... 12,31	García Fontana B.....17,26
	Aguilar del Rey J.....28,31	Castilla Plaza A.....32	García Giralt N.....27,36
	Aguýé A.....14	Cerdá D.....25	García-Manrique M.....16
	Alcocer Amores P.....33,34	Cerdà Gabaroi D..... 12,26	García Martín A..... 11,15,16,17,26
	Aliaga R..... 13,29	Cerquella Hernández C.....23	García Martínez C..... 12
	Allo G.....25	Cervero Suárez J.....14	García Martínez V.....22
	Álvarez Escolá C.....20	Chapurlat R.....24	García Pérez MA..... 13,29
	Álvarez Nebreda L.....37	Collía Fernández F.....14,28	García Velasco P.....24
	Amrani-Raissouni T.....21	Collía Martín F.....14,28	Garrido-Astray M.....25
	Andrade M..... 10,34	Colmenero J.....30	Garrigós Cubells L.....18
	Andrés Fernández C.....35	Cols Coll N.....36	Gatell S.....37
	Angelina M..... 10	Cornejo-Pareja I.....22	Gifre L.....16,21,25,30
	Anido U..... 13	Corominas Macías H..... 12,26	Gil Barato S.....20
	Aranguren Á.....36	Costa Segovia R..... 12	Gil Garay E.....20
	Arellano J.....37	Cuervo A.....30	Giner García M.....18,25,26
	Arias A.....21		Godoy Tundidor H.....32
	Ariño Ballester S.....27	D	Gómez Gracia I.....28,31
	Arozamena J..... 11	DaSilva C.....24	Gómez Caamaño A..... 13
	Asenjo M..... 10	Delgado Calle J..... 11	Gómez González MA.....21
	Athanasiadis G.....17	De Villiers T.....24	Gómez González JL.....33,34
	Austin M.....35	Díaz M.....33	Gómez-Pérez A.....21
	Ávila Rubio V..... 11,16,17,26	Díaz Álvarez A.....33,34	González SP.....30
	Azagra R.....14	Díaz Curiel M..... 10,15,34	González-Berberia C.....14
		Díez Pérez A.....18,27,31	González Cabanas M..... 12,26
B	Balsa Criado A.....20	Di Gregorio S..... 15,27	González-Cruz Cervellera MI..... 10,24
	Balcells S.....27	Domingo Pedrol P..... 15	González Enguita C..... 12
	Barquiel Alcalá B.....20	Dubruel M.....16,21	González Gómez ML.....32
	Batuecas Caletrio A.....33,34	Dueñas Laita A.....19	González Macías J.....10
	Bellmunt J..... 13		González Maeso I.....18,31
	Beltrán Catalán E..... 10,24	E	Goya J.....20
	Benito Garzón L.....14,28	Encabo G.....14	Gracia Esteve J.....28,31
	Bernad Pineda M.....32	Enríquez de Salamanca R.....25	Grados D..... 13
	Bilezikian JP.....35	Esbrit Argüelles P.....15	Graña Gil J.....28,31
	Blanch J.....23,36,37	Esteban E..... 13	Grinberg D.....27
	Blázquez Cabrera JA.....22,35	Estrada V.....15	Guañabens N.....16,21,25,30
	Bohórquez Heras C.....20	Estrada Laza P.....14,29	Guede D.....15
	Bonjoch A..... 13		Güell S.....14
	Bonnick S.....24	F	Güerri Fernández R.....27,36
	B Scott B.....24	Farre A.....37	Gurner D.....24
		Fernández-García D.....21,22	
C	Cabello A..... 10	Fernández Murga Chavanne ML..... 13,29	
	Caeiro Rey JR.....15,33,37	Fernández Prada M.....32	
	Calderón García JF.....21,35	Fernández Rodríguez T.....18,31	
	Calle M de la.....33	Ferreira I.....37	H
	Calvet Fontova J.....16	Feudjo M.....37	Haro Martínez AC.....17
	Calvo Catalá J..... 10,24	Fíguls Poch R..... 12,26	Hawloms Carranza F.....25
	Camacho FD.....31	Fuente Cañibano R de la.....33,34	Hernández R.....30
	Campos Fernández C..... 10,24	Fuentes M.....19	Hernández Hernández JL..... 10,24
	Canal Macías ML.....35		Hernández de Sosa N.....17
	Canals L.....23,36,37	G	Herrera Bach S.....15,17
	Cano Cardona DA.....33	Galisteo C.....16	Hervás A.....29
	Cano Sánchez A..... 13,29	Gallardo T.....33	Holgado Pérez S..... 13
	Cantó A.....29	Gallego Goyanes A.....33	
	Carbonell Abella C.....14,29	Garcés C..... 11	I
	Cárdenas Salas JJ.....20	Garcés Puentes MV.....32	Ignatowicz U.....19
	Carrodegua R.....28	García MC.....29	
	Carvajal Balaguera J.....23	García MJ.....19	J
	Casademont J.....17	García-Alemán J.....22	Jañez Moral M.....33,34
	Casado Burgos E.....14,16,28,31	García-Barrionuevo J.....32	Jiménez-Hoyuelo García JM.....21
		García-Buey L.....31	
		García-Carazo S.....33,34	K
		García de Castro A.....28	Kanterewicz E.....32
		García Díaz S..... 12,26	Klein Nulend J..... 11

L	Lacasa Marzo J.....23	N	Navarro Casado L.....22,35	Rueda Cid A.....10,24
	Laiz A.....17		Navarro Martínez A.....22,35	Ruiz-Gasp S.....16,21
	Lladó Ferrer B.....28,31		Navasa M.....30	Ruiz Mambrilla M.....19
	Larrosa Padró M.....16		Nomdedeu B.....16	Ruiz Rituerto.....33
	Lavado García JM.....22,35		Noguera R.....13	
	Le Bailly de Tillegem C.....24		Nogués Solán X.....14,18,23,27,31,36,37	S
	Lecanda F.....12		Noya Álvarez F.....33	Salmoral Chamizo I.....28,31
	Lecumberri Santamaría B.....20	O		Samper P.....13
	León ML.....19		Odio A.....24	Sánchez Riera L.....28,31
	Leung A.....24		Ojeda Thies C.....20	Sancho Almela F.....29
	Libanati C.....35		Olivé Marqués A.....13	Santos Velasco J.....22
	Lizán Tudela L.....23,36,37		Olmo Fernández-Delgado JA.....19	Sanz L.....29
	Lojo Olivera L.....20		Olmo Pérez L del.....20,34	Sanz Baeza M.....23
	López-Expósito F.....14		Olmos Martínez JM.....10,24	Sarrión Pérez-Caballero P.....35
	López Herradón A.....15		Orozco López P.....14,29	Sebastián Ochoa A.....21,22
	López Rodríguez MJ.....35	P		Seeman E.....36
	Lozano JV.....19		Padilla Mondéjar S.....28	Servitja Tormo S.....18,31
	Lozano Borregón D.....15		Pages Castilla A.....14	Solé Altarriba E.....18
	Luna del Castillo JD.....11		Palma Sánchez D.....17	Soler Sala M.....35
	Luque Fernández I.....11		Parés A.....21,25	Solsona E.....13
M			Pastor Cubillo MD.....10,24	Soria JM.....17
	Malouf Sierra J.....15,17,28,31		Pedrerá Zamorano JD.....21,22,35	Soria Castro A.....14,29
	Macho Pérez O.....20		Pedro Moro JA de.....14,28	Sorio F.....37
	Mahillo-Fernández I.....34		Pelegrina Cortés B.....20	Soro Marín S.....17
	Marín Martínez A.....15		Pérez Aguilar MD.....11	T
	Mariñoso L.....13		Pérez Andrés R.....13	Traperó Marugán M.....31
	Martín Fernández L.....17		Pérez Caballer A.....14	Tejera B.....13
	Martín-Fernández M.....12,13,15		Pérez-Cano R.....18,25,26	Tenorio Jiménez C.....11
	Martín García Almenta M.....23		Pérez Castrillón JL.....19	Tinahones-Madueño FJ.....21,22
	Martín Mola E.....20,34		Pérez Núñez I.....11	Torner P.....16
	Martín-Sánchez JC.....14		Pérez Temprano R.....18,25	Torres F.....15
	Martín Timón I.....23		Peris P.....16,21,25,30,32	Torres J.....19
	Martínez E.....19		Piedra Gordo C de la.....12,13,15,34	Torres del Pliego E.....18,31
	Martínez Canarias S.....12		Pino Montes J del.....14,23,28,33,34,36,37	Torres Vela E.....11
	Martínez Díaz-Guerra G.....25		Pons F.....25	Torrijos Eslava A.....20,33,34
	Martínez García M.....18		Portal Nuñez S.....15	Tusquets Trias de Bes I.....18,31
	Martínez Laguna D.....14,29		Poza Martínez R.....14	
	Martínez Morillo M.....13		Prieto-Alambra D.....14,18,29,31	U
	Martínez Pérez A.....17		Puigoriol E.....32	Urreiziti Frexedas R.....27,36
	Martínez Rodríguez ME.....30		Pujol-Salud J.....14	
	Martínez del Valle-Torres MD.....21	Q		V
	Mateo Chaparro F.....10		Quicios C.....12	Valencia K.....12
	Mateo Soria L.....13	R		Valero Díaz de Lamadrid C.....10,23,36,37
	Mayorgas Mayorga C.....29		Ramón M de.....18,31	Varela Nieto I.....15
	Mellibovsky Saidler L.....18,27,31,35		Regueira Daza J.....21	Varsavsky M.....11,16
	Mena P.....19		Reina Sanz D.....12,26	Vázquez F.....13
	Mesa M.....37		Rey Sánchez P.....22	Vázquez Gámez MA.....18,25,26
	Miguel Buckley R de.....12		Reyes García R.....11,16,17,26	Vega G.....19
	Miranda Díaz C.....18,25,26		Riancho Moral JA.....11,19	Vicente Rabaneda E.....31
	Miranda García MJ.....18,25,26		Ribal MJ.....13	Vilaplana Marz L.....18
	Moldenhaguer Díaz F.....12		Riberos A.....13	W
	Monegal A.....16,21,25,30		Río Baquero L del.....15,27	Winzenrieth R.....27
	Montoya García MJ.....18,25,26		Río Pombo E del.....33	Y
	Morales Santana S.....17,26		Roca G.....14	Yoskovitz G.....27,36
	Morán García JM.....21,22		Rodríguez JR.....32	
	Morcillo Valle M.....32		Rodríguez de la Rosa L.....15	Z
	Moreno-Otero R.....31		Rojg Vilaseca D.....12,26	Zanduetta C.....12
	Moro Álvarez MJ.....10,23,34,36,37		Román Ramos P.....19	Zebaze RM.....35
	Morote J.....13		Romero Muñoz M.....11	Ziyatdinov A.....17
	Muñoz J.....15		Róncero Martín R.....21,35	Zwart M.....14
	Muñoz Garach A.....21,22		Ros E.....29	
	Muñoz Torres M.....11,16,17,26,28,31		Rozas Moreno P.....11,16,26	
	Murillo Cuesta S.....15		Rubí AR.....31	
	Muxi A.....25		Rubio E.....13	

