

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 1

1. Exceso de riesgo de fractura en pacientes con diabetes tipo 2 prevalente y factores predictores de fractura

Martínez-Laguna D^{1,2}, Tebé C³, Carbonell-Abella C^{1,2}, Nogués X^{3,4}, Díez-Pérez A¹, Prieto-Alhambra D^{2,4,5}

1 *Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut*; 2 *Grupo de Investigación GREMPAL, IDIAP Jordi Gol, Universitat Autònoma de Barcelona*; 3 *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Generalitat de Catalunya*; 4 *URFOA y Departamento Medicina Interna, Parc de Salut Mar-RETICEF*; 5 *Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford (United Kingdom)*

Introducción: El incremento de riesgo de fractura en diabéticos tipo 2 (DM2) puede ser explicado por diversos factores, algunos de ellos específicos de la enfermedad (complicaciones y fármacos DM2) que no se incluyen en herramientas predictivas de fractura para la población general.

Objetivo: Investigar el efecto de la DM2 prevalente sobre la incidencia de fractura, y crear una herramienta predictiva (de fractura de cadera y mayor) específica para DM2.

Material y métodos: Estudio de cohortes paralelas. De la base de datos SIDIA, con información clínica de >5 millones de pacientes de Catalunya, se seleccionaron todos los pacientes de ≥ 40 años con diagnóstico prevalente de DM2 en enero/2006, emparejados a dos sujetos sin DM2 de igual edad, sexo y centro de salud.

Se identificaron fracturas incidentes usando códigos CIE10 en la historia clínica. Se definieron: 1) fractura de cadera, y 2) fractura mayor (húmero proximal, muñeca, clínica vertebral y cadera).

Mediante modelos de supervivencia con ajuste de riesgo competitivo por mortalidad (método de *Fine and Gray*) se calculó el exceso de riesgo (*sub-hazard ratio*=SHR) asociado con DM2.

Se identificaron los factores de riesgo de fractura (de cadera y mayor), y se construyeron sendas herramientas predictivas. Se calculó el área bajo la curva ROC (ABC-ROC) para ambas.

Resultados: Se incluyeron 89.850 pacientes DM2 y 171.290 controles. La incidencia de fractura de cadera ($\times 1.000$ personas/año) fue 2,16 en DM2 y 1,61 en controles: SHR ajustado 1,55 [IC95% 1,45-1,66]. La incidencia de fractura mayor fue 5,45 y 4,93 respectivamente: SHR ajustado 1,18 [IC95% 1,12-1,25].

La herramienta predictiva de fractura de cadera incluyó: sexo, edad, IMC, HBA1C, neuropatía, años de evolución DM2, creatinina sérica, fractura previa, enfermedad cerebrovascular, cataratas, artrosis, uso de IECA, insulina, y estatinas. Esta herramienta tuvo un ABC-ROC del 81% (IC95% 80%-82%).

La herramienta predictiva de fractura mayor incluyó: sexo, edad, IMC, fractura previa, artrosis, HBA1C, enfermedad cerebrovascular, cataratas, cardiopatía isquémica, nefropatía, neuropatía, y uso de corticoides orales, tiazidas, e insulina. Su ABC-ROC fue del 70% (69%-71%).

Conclusiones: Los pacientes DM2 presentan un aumento del 55% del riesgo de fractura de cadera y casi un 20% más de fractura mayor.

Discusión: Se proponen sendas herramientas predictivas, que muestran validez predictiva compatible con su uso en la práctica clínica para identificar pacientes de alto riesgo de fractura.

2. Relación de Dickkopf-1 (DKK1) con la enfermedad aterosclerótica y el metabolismo óseo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

García-Fontana B¹, García-Martín A^{1,2}, Reyes-García R^{1,3}, Morales-Santana S¹, Rozas-Moreno P¹, Muñoz-Torres M¹

1 *Unidad de Metabolismo Óseo (RETICEF), UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada*; 2 *Servicio de Endocrinología, Hospital Comarcal del Noroeste, Caravaca de la Cruz (Murcia)*; 3 *Servicio de Endocrinología, Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca (Murcia)*; 4 *Servicio de Endocrinología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real*

Introducción: La diabetes tipo 2 (DM2) es un factor de riesgo para fracturas y enfermedad cardiovascular. Dickkopf-1 (DKK1) es un potente inhibidor de la vía Wnt de señalización que ejerce efectos anabólicos en el hueso e interviene en la regulación de las células vasculares.

Objetivos: Evaluar los niveles séricos de DKK1 en pacientes con DM2 y analizar su relación con el metabolismo óseo y con la enfermedad aterosclerótica (EA).

Pacientes y métodos: Estudio transversal en el que se midieron los niveles de DKK1 en suero (ELISA, Biomedica) en 126 sujetos: 72 pacientes con diabetes tipo 2 y 54 sujetos no diabéticos. Se analizó su relación con el metabolismo óseo, EA (enfermedad

coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) y enfermedad vascular subclínica (grosor de la íntima media -GIM-, placa carotídea y calcificación aórtica).

Resultados: No se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de DKK1 entre los grupos de estudio ($p=0,163$). Las concentraciones séricas de DKK1 fueron significativamente mayores en mujeres que en varones en la muestra total ($p=0,046$) y en el grupo con DM2 ($p=0,025$). Encontramos una correlación positiva entre DKK1 sérico y la densidad mineral ósea de columna lumbar en la muestra total ($r=0,183$, $p=0,048$). Dentro del grupo de DM2, los pacientes con EA mostraron concentraciones más altas de DKK1 (757 ± 146 vs. 547 ± 333 pg/mL, $p=0,026$), así como aquellos con GIM anormal (756 ± 433 vs. 563 ± 322 pg/mL, $p=0,038$). DKK1 fue predictor de la presencia de EA en DM2, independientemente de otros factores de riesgo para la aterosclerosis (OR: 1,062, IC 95%: 1,1003-1,125, $p=0,04$). El análisis de la curva ROC para evaluar la utilidad de DKK1 como marcador de riesgo de la EA mostró un área bajo la curva de 0,667 (IC 95%: 0,538-0,795, $p=0,016$).

Conclusiones: Los niveles circulantes de DKK1 son más altos en pacientes con DM2 y EA y se asocian con un GIM anormal en este estudio transversal. DKK1 puede estar implicado en la enfermedad vascular de los pacientes con DM2.

3. Vacaciones terapéuticas con bisfosfonatos: resultados del proyecto ESTRATOS

Casado E¹, Salas E², Malouf J³, Caamaño MM⁴, Castañeda S⁵, Sánchez-Bursón JM⁶, Rentero ML⁷, Herrero-Beaumont G⁸

1 *Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell (Barcelona)*; 2 *Hospital Universitario de San Juan de Alicante*; 3 *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*; 4 *Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (A Coruña)*; 5 *Hospital Universitario de la Princesa, Madrid*; 6 *Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla*; 7 *Unidad de Metabolismo Óseo, Departamento Médico, Lilly España*; 8 *Fundación Jiménez Díaz, Madrid*

Introducción: El tratamiento prolongado con bisfosfonatos (BP) en pacientes con osteoporosis se ha asociado a fracturas atípicas de fémur entre otras complicaciones, por lo que algunos expertos recomiendan plantear una discontinuación al menos temporal de estos fármacos en pacientes que llevan años en tratamiento. Sin embargo, la evidencia científica es escasa y las sociedades científicas no han establecido ni validado unas recomendaciones concretas al respecto.

Objetivo: Evaluar la opinión de los médicos que habitualmente tratan enfermos con osteoporosis y enfermedades del metabolismo óseo sobre el concepto "vacaciones terapéuticas con BP", y conocer la estrategia que siguen en su práctica clínica.

Material y métodos: ESTRATOS (Estrategia de TRATamiento en Osteoporosis), es una encuesta de 19 preguntas, dirigida a los socios de SEIOMM, sobre el concepto "vacaciones terapéuticas con BP" y criterios de decisión en la práctica clínica. Para procesar y realizar el análisis estadístico de los datos se utilizó SPSS v.13.00

(Chicago, IL). Las variables categóricas se describieron a través de frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas mediante la media y la desviación típica o la mediana y el rango intercuartílico.

Resultados: Se han recogido las encuestas de 146 médicos (62% reumatólogos, y el resto especialistas de medicina interna, medicina de familia, endocrinología, traumatología y otras). El 88% conocía el concepto de "vacaciones terapéuticas con BP", y sólo el 3% consideraba que no deberían plantearse nunca o sólo excepcionalmente. El 57% de los encuestados decide suspender de forma temporal el BP, tras años de tratamiento, por su eficacia mantenida incluso después de retirarlo, mientras que el 40% lo hace por el riesgo de complicaciones, especialmente de fracturas atípicas. Las pruebas más utilizadas para decidir unas vacaciones terapéuticas son la DXA y la radiografía de columna, y hasta un 36% cree que serían necesarias ambas. Según el 55% de los médicos encuestados las vacaciones terapéuticas deberían plantearse tras 5-10 años de tratamiento, aunque un 35% considera que deben plantearse entre los 3-5 años. El 99% de los médicos encuestados ha recomendado vacaciones terapéuticas a alguno de sus pacientes, y el 90% considera que deberían mantenerse durante 2 o más años, independientemente del tipo de BP. Los principales motivos para la reintroducción del tratamiento son la aparición de una nueva fractura o la pérdida significativa de DMO.

Conclusiones: Los especialistas de hueso encuestados aplican en su práctica clínica las "vacaciones terapéuticas con BP" tras 3-10 años de tratamiento. No obstante, afirman que es fundamental monitorizar la DMO y la incidencia de nuevas fracturas después de esta suspensión.

4. Efecto del tratamiento con vitamina D en el desarrollo óseo del fémur fetal

Sabonet I³, Tarín JJ⁴, Hervás A¹, Sanz-Salvador L¹, Tamarit S¹, Ortiz E³, Cano A^{1,2}
 1 Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Dr. Peset, FISA-BIO, Valencia; 2 Departamento Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia; 3 Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia; 4 Departamento de Biología Funcional y Antropología Física, Facultad de Biología, Universidad de Valencia

Introducción: El metabolismo óseo en la gestación requiere adaptación suficiente para garantizar el paso de calcio del compartimento materno al fetal. Se exige una modificación de los mecanismos de control donde el cambio más llamativo es el incremento de la concentración circulante de vitamina D. Existen pocos datos sobre los niveles de vitamina D en la mujer gestante, y se desconoce por completo el papel que las oscilaciones de vitamina D en la madre pueda tener en el proceso de osificación y crecimiento del hueso fetal.

Objetivo: El objetivo de este trabajo ha sido evaluar las concentraciones de vitamina D en una cohorte de mujeres gestantes. También hemos pretendido conocer el impacto de la modulación de los niveles de vitamina D en el crecimiento óseo fetal.

Material y métodos: Noventa y ocho gestantes sin anomalías conocidas en su metabolismo óseo fueron investigadas en relación a los niveles circulantes de vitamina D. A partir de la semana 20 de gestación fueron aleatorizadas con o sin suplementación con 800 UI de vitamina D. Se creó un índice que reprodu-

cía fielmente el volumen femoral del feto a partir de ecografía de alta definición tridimensional (3D) en la semana 28.

Resultados: Se detectó un alto número de mujeres con niveles insuficientes o deficientes de vitamina D. Los niveles medios basales de vitamina D (25-OH-D) en la semana 20 fueron 18,7±1,3 ng/ml en el grupo control y 18,6±1,2 ng/ml en las que iban a ser suplementadas. En la semana 28 estos niveles fueron de 20,9±1,4 ng/ml y de 24,9±1,3 ng/ml respectivamente. El *ratio* de vitamina D semana 28/semana 20 obtenido fue de 1,1±0,1 en el grupo control y de 1,5±0,1 en el grupo suplementado ($p \leq 0.005$).

Se determinaron los índices óseos fetales en ambos grupos en la semana 20 y 28, obteniéndose un *ratio* semana 28/semana 20 muy similar en ambos grupos. Cuando se relacionaron el *ratio* del nivel de vitamina D semana 28/semana 20 con el índice óseo fetal en el mismo periodo se obtuvo un aumento significativo en el grupo de las mujeres suplementadas con vitamina D respecto a las control ($p \leq 0.05$).

Conclusiones: La suplementación con 800 UI de vitamina D en este grupo de mujeres se reflejó en un incremento significativo de los niveles sanguíneos de vitamina D respecto a las mujeres control, indicando que dicha suplementación había sido correcta y eficaz.

El dato más relevante se obtuvo al determinar el índice óseo del feto, en este caso el grupo de mujeres suplementadas con vitamina D presentó un mayor índice óseo fetal respecto a las mujeres control.

5. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de dolor vertebral crónico tras vertebroplastia o tratamiento conservador. Estudio aleatorizado de 12 meses de seguimiento

Peris P, Blasco J, Carrasco JL, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Gifre L, Guañabens N
 Unidad de Patología ósea, Servicios de Reumatología, Radiodiagnóstico y Departamento de Salud Pública, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona

Introducción: Recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado que comparaba el efecto analgésico de la vertebroplastia (VP) vs. tratamiento conservador (TC) en pacientes con fractura vertebral (FV) sintomática, observamos el desarrollo de dolor vertebral crónico (DVC) en una cuarta parte de los pacientes, independientemente del tipo de tratamiento realizado¹.

Objetivo: Analizar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de DVC en estos pacientes.

Material y métodos: Se definió DVC como EVA >7 a los 12 meses de seguimiento y se evaluaron los siguientes factores de riesgo relacionados con su desarrollo: edad, sexo, tiempo de evolución, EVA basal y durante el seguimiento, número (total y recientes), tipo (cuña, bicóncava o aplastamiento) y gravedad de las FV basales (grado I-III: por criterios de Genant), número de procedimientos de VP, FV incidentes, tratamiento con glucocorticoides, tratamiento analgésico y tipo de tratamiento antiosteoporótico, entre otros. Los resultados se corrigieron por el efecto de interacción.

Resultados: De los 125 pacientes aleatorizados 91 (47/64 del grupo VP y 44/61 del grupo TC) completaron los 12 meses de seguimiento. 23% de los pacientes tratados con VP y 23% con TC desarrollaron DVC ($p = ns$). Los pacientes que desarrollaron DVC tras VP tenían mayor tiempo de evolución previo al tratamiento (82% >4 meses, $P = 0.03$). En el análisis univariante, el sexo femenino (OR: 1,52; 95% IC 1,4-1,5, $P < 0.0001$), el número de fracturas recientes (>1), (OR: 1,79; 95% IC, 1,7-1,9, $P < 0.0001$), un valor de EVA ≥ 7 a los 2 m de tratamiento (OR: 11,04; 95% IC, 6,7-18,2, $P < 0.0001$) y el tratamiento con teriparatida (OR: 0,12; 95% IC, 0,02-0,5, $P = 0.008$) fueron factores relacionados con el desarrollo de DVC en la población general del estudio. Los principales factores de riesgo en el análisis multivariante fueron tener un valor de EVA basal y a los 2 m de tratamiento >7, un tiempo de evolución prolongado previo al tratamiento (>4 m) y el tipo de tratamiento antiosteoporótico.

Conclusiones: Alrededor del 25% de pacientes con fractura vertebral sintomática reciente, independientemente del tipo de tratamiento realizado, desarrollan DVC. El tiempo de evolución previo al tratamiento con VP y la presencia de dolor vertebral intenso a los dos meses del tratamiento fueron los principales factores relacionados con el desarrollo de DVC en estos pacientes. El tratamiento antiosteoporótico concomitante con teriparatida disminuyó el riesgo de presentar esta complicación.

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

6. Efecto de la administración de denosumab durante un año sobre el T-score, en pacientes tratados con alendronato

Bernard Pineda M¹, Garcés Puentes MV², Martín Mola E¹
 1 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid; 2 Servicios Integrales de Gestión Médica (SIGEMED), Madrid

Introducción: Denosumab es un fármaco efectivo para el tratamiento de osteoporosis severa ya que en general, aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y mejora el índice T-score desde el primer año de su administración. Sin embargo, no todos los pacientes responden con tanta eficiencia y un factor determinante de esta diferencia podría ser el tratamiento que el paciente haya recibido previamente.

Objetivo: Evaluar el efecto del tratamiento con denosumab durante un año en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que anteriormente recibieron alendronato.

Material y métodos: A un grupo de 48 mujeres con osteoporosis severa e historia de fracturas en la mayoría de ellas, que habían suspendido recientemente el tratamiento con alendronato, se les prescribió, después de dar su consentimiento, denosumab 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses durante 3 años, además de suplementos de calcio y vitamina D, según los niveles basales individuales. Al inicio del estudio y al cumplir

un año de tratamiento con denosumab se determinó la DMO (DXA) de columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF), Rx de columna dorsolumbar para detectar fracturas, además de calcidiol, PTH y DPD urinaria.

Resultados: La edad promedio de la muestra fue 74,1±7,7 años [IC 95%: 71,2; 77,1] y habían recibido alendronato durante una media de 4,5 años. Las causas de suspensión fueron: 42,9% por falta de eficacia en el aumento de DMO, 35,7% por intolerancia gastroesofágica, 10,7% por nuevas fracturas vertebrales y 10,7% por decisión del paciente. Todas las mujeres cumplieron el tratamiento con denosumab y no se produjeron nuevas fracturas. El 53,6% había tenido al menos una fractura y el 10,7%, tres o más fracturas vertebrales. La DMO de CL y CF se incrementó 4,5±2,4% [IC 95%: 2,9; 6,0] y 6,4±4,0% [IC 95%: 3,9; 8,9], respectivamente. El T-score determinado a los 12 meses, fue mayor que el basal tanto en CL ($p = 0,001$) como en CF ($p = 0,020$). Los valores de calcidiol, PTH y DPD, se mantuvieron sin variaciones, dentro de los valores de referencia.

Conclusiones: Después de un año de tratamiento, denosumab aumentó la densidad mineral ósea de columna vertebral y cuello de fémur en mujeres de edad avanzada con osteoporosis, tratadas previamente con alendronato. Será interesante observar la evolución de estas pacientes y de otras cuyo tratamiento antiosteoporótico anterior ha sido con fármacos distintos a los bifosfonatos, en este estudio diseñado para tres años.