

PÓSTERS:

SESIÓN 1

1. El ácido ursodeoxicólico contrarresta la apoptosis inducida por la bilirrubina y el ácido litocólico en osteoblastos humanos

Ruiz-Gaspà S^{1,2,3}, Dubreuil M^{1,2,3}, Combalia A¹, Peris P^{1,2}, Monegal A¹, Parés A^{1,3}, Gunañens N^{1,2}
 1 Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd); 2 Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Reumatología; 3 Unidad de Hepatología, Instituto de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona

Introducción: La osteoporosis asociada a la colestasis crónica se caracteriza por una baja formación ósea y un aumento de la resorción en distintas fases de la enfermedad hepática. El ácido ursodeoxicólico (UDCA) contrarresta los efectos negativos de la bilirrubina y el ácido litocólico (LCA) en la viabilidad, proliferación y mineralización osteoblástica. El UDCA es un agente anti-apoptótico en distintos tipos celulares pero este efecto no ha sido analizado en células óseas.

Objetivo: Analizar si la bilirrubina y el LCA inducen apoptosis en los osteoblastos y si el UDCA tiene efecto apoptótico sobre estas células.

Material y métodos: Los experimentos se realizaron en osteoblastos humanos primarios (hOB), la línea celular de osteosarcoma humano Saos-2 y la línea celular de hepatocarcinoma HepG2. Las células se trataron a diferentes tiempos con camptotecina como agente pro-apoptótico, y UDCA, LCA y bilirrubina. La apoptosis se determinó con la cuantificación de la fragmentación de

DNA, citometría de flujo (annexin V-FITC labeling), cuantificación de la actividad caspasa-3 y expresión génica de Bcl-2-associated X protein (BAX) como gen pro-apoptótico, y BCL2 y BCL2-like 1 protein (BCL2L) como genes anti-apoptóticos.

Resultados: El LCA (10 µM) y la bilirrubina (50 µM) inducen significativamente apoptosis según la cuantificación de la fragmentación del DNA (4.7 y 3.7 veces de inducción, respectivamente, p<0.001), con resultados similares observados por citometría de flujo y actividad caspasa-3 en Saos-2 y hOB. El UDCA (10 µM) reduce el efecto de la camptotecina (0.5 µM) un 61%, (p<0.001) y contrarresta los efectos apoptóticos del LCA y la bilirrubina determinados por fragmentación de DNA (56% y 60%, respectivamente, p<0.001), citometría y actividad de la caspasa-3 en Saos-2, con efectos menores en hOB. El UDCA (10 µM) disminuye la expresión génica de BAX (75%), y aumenta la expresión génica de BCL2L (10 veces p<0.01), y neutraliza el aumento de la expresión génica de BAX (p<0.01) y la disminución de la expresión génica de BCL2L (p<0.01) inducida por LCA y bilirrubina.

Conclusiones: La bilirrubina y el ácido litocólico inducen apoptosis en células osteoblásticas. El ácido ursodeoxicólico tiene un claro efecto anti-apoptótico disminuyendo el efecto pro-apoptótico de estas dos sustancias aumentadas en la colestasis. Estos resultados sugieren que el ácido ursodeoxicólico puede tener efectos beneficiosos, neutralizando la disminución de la formación ósea en pacientes con colestasis.

2. Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con hipovitaminosis D

García P, Izquierdo M, Rodríguez I, Manubens M
 Hospital Universitario Quirón Dexeus Barcelona

Introducción: La insuficiencia de vitamina D afecta a más del 50% de la población española. En pacientes en tratamiento por osteoporosis se evidencia una elevada prevalencia de niveles insuficientes de calcidiol. En la actualidad, la relación entre los niveles de vitamina D y la incidencia de cáncer de mama es un aspecto novedoso y de candente actualidad. El aumento de la densidad mamaria está relacionada con la deficiencia de vitamina D. La ACS (American Cancer Society) ha visto que cuando hay déficit de vitamina D aumenta un 50% el riesgo de cáncer de mama, para disminuir el riesgo aconseja dar vitamina D.

Objetivo: Describir el impacto de la hipovitaminosis D en la densidad mamaria, en el score densitométrico y en parámetros biométricos. Como objetivo secundario valorar patologías concomitantes con hipovitaminosis D.

Material y métodos: Material: Se han recogido 242 pacientes visitadas en la Unidad de Menopausia del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción Humana del Hospital Universitario Quirón Dexeus de Barcelona durante el año 2012, en las que se diagnosticó hipovitaminosis D (<30 ng/ml de 25-hidroxitamina D). Método: Criterios de inclusión: Todas las pacientes tienen al inicio del estudio una analítica basal de hipovitaminosis D, datos biométricos (talla, peso, IMC), una mamografía, valorando la densidad mamaria en cuatro categorías (1.-Involutiva, 2.-Fibroglandular, 3.-Heterogeneamente densa y 4.-Densa) y una densitometría ósea valorando T-score lumbar y femoral.

Se suplementa con vitamina D a todas las pacientes con Calcidiol oral a dosis ajustadas en función de los niveles de la paciente.

Resultados: Edad media de 57 años (40-74) con un nivel promedio de vitamina D de 20,6 ng/ml (3,5-29,9).

Los niveles de vitamina D eran equivalentes en todos los niveles densitométricos de la clasificación de la OMS de 1994. Densitometría normal 20,4 ng/ml ±5,5; Osteopenia 20,6 ng/ml ±5,9 y Osteoporosis 20,7 ng/ml ±5,6 (ns). Tampoco se evidencia relación entre niveles de vitamina D y score densitométrico para fémur y columna.

En cuanto a la densidad mamaria y niveles de vitamina D no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Involutiva 19,9 ng/ml ±5,6; Fibroglandular 20,3 ng/ml ±6,3; Heterogeneamente densa 21,6 ng/ml ±5,5 y Densa 21,3 ng/ml ±5,5. En cambio se evidencia una asociación negativa entre niveles de vitamina D y el IMC (r=-0,124, p=0,004). Se observó como patología concomitante un Hiperparatiroidismo en 11,8% de los casos.

Discusión y conclusiones: Aunque en algún estudio se encontró una correlación directa entre el nivel de vitamina D y la DMO y en otro una correlación positiva entre valores séricos de 25 Hidroxivitamina D y DMO de la cadera, en nuestra serie no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. En nuestra población de estudio no hemos observado cambios en los niveles de vitamina D asociado al patrón mamario. Dado que las mujeres con obesidad tienen una probabilidad menor de tener mamas densas y en nuestro estudio el 50% tenían un IMC ≥25 (sobrepeso /obesidad grado I), este hecho podría haber afectado la relación con la densidad mamaria. Si que se ha encontrado una situación ya conocida y observada en otros estudios, donde existe una correlación inversa entre la hipovitaminosis D y el sobrepeso.

Encontrar niveles bajos de vitamina D es una situación frecuente en nuestras consultas, por lo que suplementar la vitamina D en casos de deficiencia y adecuar la dosis en función de las características de cada mujer, es un pilar básico en la estrategia terapéutica de la osteoporosis.

3. Resultados del uso de denosumab en la práctica clínica

Pastor Cubillo MD, Campos Fernández C, González-Cruz Cervellera MI, Rueda Cid A, Beltrán Catalán E, Calvo Catalá J
 Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia

Introducción: Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad al RANKL. Al ser una nueva diana terapéutica, es importante valorar no solo su eficacia (efecto antifractura y de forma subrogada la evolución de la masa ósea), sino también su tolerancia y seguridad, para corroborar con nuestra experiencia, los datos publicados previamente.

Objetivo: Analizar en los primeros 50 pacientes tratados en nuestro Servicio, la efectividad (valorando el incremento de la densidad mineral ósea), el grado de cumplimiento, la tolerancia y la seguridad.

Material y métodos: Material: Hemos estudiado 100 mujeres postmenopáusicas con edad media de 65,6 (35-81), de las cuales, 84 llevaban previamente otros tratamientos (84%) y con fracturas previas en 19 casos (19%). Métodos: Hemos valorado en la visita en la que se inicia el tratamiento y a los doce meses: DMO de columna (L1-L4) y cadera completa con DEXA GE, comparando T-score en ambas determinaciones. Igualmente, realizamos Rx columna dorsolumbar de perfil para valorar nuevas fracturas, así

como marcadores de formación y resorción ósea. Para ayudar a la cumplimentación del tratamiento, hemos utilizado el programa Prolong. La tolerancia al fármaco se analiza en función de la evaluación de la propia paciente Y la seguridad con la historia clínica y determinaciones analíticas.

Resultados: Valoramos los 100 primeros tratamientos con denosumab instaurados desde noviembre de 2011, incluyendo tanto primeras prescripciones como cambios de tratamientos previos. Han concluido el estudio 96 pacientes (96%), sin saber la causa por la que no han finalizado 4 pacientes. En 91 pacientes se constató incremento de DMO (91%), sin detectar ninguna nueva fractura en el período estudiado. Todos los pacientes cumplieron la prescripción de un vial cada 6 meses. La tolerancia ha sido excelente, sin efectos locales en el lugar de la inyección y no hemos constatado ningún efecto adverso.

Conclusiones: Podemos considerar el denosumab como un fármaco efectivo que ha incrementado la DMO en el 91% de casos en un año y sin aparición de nuevas fracturas. El cumplimiento del tratamiento se facilita por la cómoda administración del fármaco. Tiene una buena tolerabilidad y seguridad, sin detectar ningún efecto adverso en el tiempo estudiado.

Discusión: Tras la revisión de los 100 primeros tratamientos de pacientes de nuestro Servicio con denosumab, podemos confirmar la utilidad y eficacia de esta nueva diana terapéutica.

4. Repercusión económica del uso racional de fármacos en la osteoporosis

Calvo Catalá J, Campos Fernández C, Rueda Cid A, González-Cruz Cervellera MI, Pastor Cubillo MD, Beltrán Catalán E
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia

Introducción: Para contribuir a la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario, precisamos reducir el despilfarro y evitar “desperdicios”, realizando además un uso racional de fármacos, técnicas y prestaciones médicas y mejorar la coordinación entre niveles asistenciales y por último, realizar un cambio profundo del Sistema Nacional de Salud.

Respecto al uso racional de fármacos, no solo debemos valorar tratamientos de alta repercusión económica, sino que el tratamiento de patologías muy prevalentes como la osteoporosis (OP), puede significar de gran interés en la situación económica actual.

Objetivo: Hacer un uso racional del tratamiento de pacientes con osteoporosis, manteniendo la calidad asistencial. Un gran número de tratamientos, se basan exclusivamente en una disminución de la masa ósea. Nuestro objetivo es: 1) Tratar a pacientes basándonos en la valoración de los factores de riesgo de fractura. 2) Tratar con los fármacos adecuados en cada caso. 3) Aplicar las recomendaciones de la American Society for Bone and Mineral Research

Material y métodos: Material: Tanto en las consultas de Reumatología (donde ya se venía realizando esta forma de trabajo), como en los Centros de Atención Primaria, se han adoptado criterios de tratamiento de OP según factores de riesgo. Método: 1) Disponibilidad de índice de FRAX en los Centros de Atención

Primaria. 2) Difundir entre los médicos de asistencia primaria la necesidad de tratar basándonos en factores de riesgo. 3) Evaluación de tratamientos, aplicando el idóneo en cada caso y cumpliendo las indicaciones de ficha técnica. 4) Aplicación de las recomendaciones de la ASBMR, revisando tratamientos con bifosfonatos tras 5 años de duración, y según el riesgo de fractura, continuar, suspender o cambiar de diana terapéutica.

Resultados: Según los datos aportados por el Servicio de Farmacia de nuestro Hospital, valorando los fármacos utilizados en el tratamiento de la OP (denosumab, PTH, calcitonina, ácido ibandronico, ácido alendronico, ácido risedronico y ranelato de estroncio) y comparando el coste de 2012 respecto a 2011, se han ahorrado 1.300.000 €

Conclusiones: El uso racional de los tratamientos es fundamental para contribuir a la sostenibilidad, pero no solo debemos fijarnos en los fármacos de alto impacto económico (biológicos, retrovirales, etc...), sino en patologías de alta prevalencia como la osteoporosis, fijando los criterios de indicación terapéutica y las indicaciones de cada grupo terapéutico.

Discusión: Valorados los resultados económicos tras la aplicación en el Hospital y Centros de Salud de factores de riesgo como indicador del tratamiento de pacientes con osteoporosis, con un resultado positivo.

El uso racional de los tratamientos es fundamental para contribuir a la sostenibilidad, pero no solo debemos fijarnos en los fármacos de alto impacto económico (biológicos, retrovirales, etc...), sino en patologías de alta prevalencia como la osteoporosis, fijando los criterios de indicación terapéutica y las indicaciones de cada grupo terapéutico.

5. Revisión de 14 casos de osteonecrosis maxilar diagnosticados en el Hospital General Universitario de Valencia. El correcto diagnóstico de osteoporosis e instauración terapéutica correcta, primer paso para su prevención

Pastor Cubillo MD, Calvo Catalá J, Bagán Sebastián JV, Rueda Cid A, Campos Fernández C, González-Cruz Cervellera MI, Beltrán Catalán E
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia

Introducción: La osteonecrosis maxilar (ONM) afecta a un caso cada 10.000-100.000 pacientes tratados con bifosfonatos (Bf) por osteoporosis (OP). A pesar de su poca incidencia, se trata de un problema clínico con consecuencias importantes, por lo que todos debemos contribuir a minimizar su presentación. Un hecho constatado por todos es que muchos tratamientos antiosteoporosis están indicados indebidamente, basándose exclusivamente en cifras bajas de DMO e incluso en resultados de aparatos periféricos de dudoso valor.

Objetivo: Valorar si el diagnóstico de osteoporosis y su indicación terapéutica, ha sido correcta en un grupo de 14 pacientes diagnosticados de ONM en nuestro Hospital y tratados con Bf orales. Si el diagnóstico hubiera sido correcto, ¿habríamos evitado casos de ONM?

Material y métodos: Material: Hemos revisado las historias clínicas de 14 pacientes diagnosticados de ONM en el Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia. Método: Revisamos los criterios que justificaron el diagnóstico de osteoporosis y aplicamos el índice de FRAX (IF), sin incluir DMO (ya que en 10 casos, no tenemos datos iniciales o no se habían

realizado DMO central).

Consideramos la indicación correcta de tratamiento con 10% en fracturas mayores y 3% de riesgo en cadera (Tostenson. NOF. Osteoporosis Int 2008; 19:437-447). Todos ellos habían recibido tratamiento con Bf orales.

Resultados: Se valoran 13 mujeres y 1 hombre con edad media de 74,6 años (51-90), diagnosticados de ONM en el Servicio de Estomatología, donde habían sido remitidos como centro de referencia. Once pacientes habían sido tratados con Bf durante más de 3 años y otros 3 pacientes durante 2 años. Dos pacientes estaban diagnosticados de artritis reumatoide y los dos habían sido tratados con corticoides. Un paciente presentaba espondilitis anquilosante y se trataba con anti TNF. En ocho de los pacientes (57,1) el diagnóstico de OP se basa en DMO periféricas. Aplicando el IF, solo 6 de los pacientes tenían una correcta indicación de tratamiento con Bf.

Conclusiones: 1) Una correcta indicación del tto. con Bf hubiera evitado la ONM en 8 de los 14 casos (57.1%). 2) La aplicación de factores de riesgo es indispensable en la correcta indicación terapéutica de la OP. El IF, a pesar de no estar validado en España, parece el método de valoración más aceptado en la actualidad. 3) El diagnóstico y tratamiento correctos, constituye el primer paso para disminuir la incidencia de ONM.

Discusión: En la clínica diaria, valoramos muchos pacientes diagnosticados y tratados como OP basándonos solo en valores densitométricos disminuidos e incluso con métodos de dudosa eficacia, instaurando tratamientos, sin valorar factores de riesgo, tal y como se aprecia en este grupo revisado.

6. Fractura atípica secundaria a tratamiento con bifosfonatos en paciente joven con osteogénesis imperfecta tratada con teriparatide

Etzebarria Foronda I, Gorostiola L, Casas C, Jáuregui A, Martínez J
Hospital Alto Deba. Gipuzkoa

Introducción: Es conocida la asociación entre el consumo a largo plazo de bifosfonatos y la aparición de las fracturas denominadas atípicas, pese a que su etiopatogenia no queda del todo claramente establecida. Hay pocos casos descritos en la literatura (hasta nuestro conocimiento 2), y ninguno con las características de nuestro paciente, en lo referente a dos cuestiones: edad y tratamiento posterior con teriparatide.

Objetivos: Presentar nuestro caso, con la descripción del mismo y el tratamiento efectuado, con la correspondiente iconografía.

Material y métodos: Varón de 21 años con diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo IV-B. Antecedentes de una fractura tibial y varias fracturas femorales entre los 6 meses de vida y los 3 años tratadas de forma conservadora. Recibió desde los 10 hasta los 13 años de edad infusión cuatrimestral durante tres días seguidos de pamidronato intravenoso. A partir de los 13 años se inicia tratamiento con alendronato a dosis de 40 mg semanales, hasta la edad de 16, momento en que se reduce la dosis a 20 mg semanales y que se mantiene hasta los 18 años.

Desde hace 3 años no recibe tratamiento específico alguno.

Acude a urgencias por presentar una fractura subtrocanterica de fémur derecho con criterios ASBMR de fractura atípica. Se realiza enclavado endomedular de la fractura y se comienza tratamiento con Teriparatide subcutáneo diario.

Resultados: El paciente presenta al año de su fractura una consolidación completa de la misma. Se analizan asimismo marcadores óseos y evolución clínica.

Conclusiones: La evolución ha sido satisfactoria a un año del tratamiento con teriparatide. No ha tenido hasta el momento nuevas fracturas.

Discusión: Hasta nuestro conocimiento, hay únicamente dos casos recogidos en la literatura de fracturas atípicas en pacientes que han recibido bifosfonatos y presentan osteogénesis imperfecta. Nosotros optamos por tratar al paciente con teriparatide, pese a la escasa experiencia que hay con el fármaco en esta enfermedad y fuera de su indicación, pero con la intención de aumentar la resistencia ósea en un paciente muy joven que ya había sufrido varias fracturas. Además, pese a que las últimas recomendaciones de la ASBMR en el tratamiento de las fracturas atípicas establecen que no existe evidencia suficiente para establecer una recomendación sistemática del tratamiento con teriparatide en estos casos, creemos que ha podido ayudar en la completa consolidación de la fractura y en la reparación de las posibles alteraciones ocasionadas por el pamidronato en su estructura ósea.

7. Prevalencia de fracturas vertebrales y osteoporosis densitométrica en varones adultos. La cohorte Camargo

Olmos JM¹, Hernández JL¹, Martínez J¹, García Velasco P², Nan D¹, Sierra I¹, González Macías J¹

1 Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander; 2 Centro de Salud de Camargo, Universidad de Cantabria, Santander

Introducción: Existen pocos estudios sobre la prevalencia de osteoporosis en los varones.

Objetivo: Valorar la prevalencia de fracturas vertebrales y de osteoporosis densitométrica en varones mayores de 49 años atendidos en un Centro de Salud de Cantabria.

Material y métodos: Se han valorado 1.083 varones de 50 o más años de edad incluidos en un estudio poblacional de cribado de osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas (La cohorte Camargo). Los datos sociodemográficos, antropométricos y clínicos se recogieron con ayuda de una historia estructurada. Tras realizar una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar se llevó a cabo la valoración de la fractura vertebral mediante el método semicuantitativo de Genant. La densidad mineral ósea (DMO) se valoró en la columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) por DEXA (Hologic QDR 4500).

Resultados: La edad estaba comprendida entre los 50 y los 98 años (66±9). El peso medio era de 82±11 Kg y la talla de 168±6

cm, siendo el IMC de 29±3 Kg/m². La prevalencia de fracturas vertebrales en el conjunto de los varones fue del 21%, siendo la prevalencia de fracturas moderadas o graves el 32% de las mismas (moderadas: 24%; graves: 7%). Como cabría esperar, la prevalencia de fracturas vertebrales aumentó con la edad, pasando del 13% entre los 50 y 54 años hasta alcanzar el 33% en los varones de 75 o más años. El 13% de los varones estudiados tenía una osteoporosis densitométrica (T≤2,5 en cualquier localización), observándose marcadas diferencias entre el porcentaje de osteoporosis en la columna (CL: 12%) y en la cadera (CF: 2%; CT: 0,6%). La prevalencia de baja masa ósea (T -2,5) fue del 49% (CL: 38%; CF: 41%; CT: 22%). A diferencia de lo que sucedía con las fracturas, la prevalencia de osteoporosis densitométrica no experimentó un cambio tan marcado con la edad, siendo del 11% en los varones más jóvenes (50-54 años) y del 16% en los de 75 o más años. Tan sólo un 5% de los pacientes con osteoporosis densitométrica había sido diagnosticado previamente de osteoporosis.

Conclusiones: La prevalencia de osteoporosis y de fracturas vertebrales entre los varones de Cantabria es similar a la descrita en otras zonas de nuestro entorno. Existen claras diferencias entre el porcentaje de varones con osteoporosis densitométrica en columna y cadera, lo cual debería tenerse en cuenta antes de aceptar que la medición de la DMO en la cadera es suficiente para establecer el diagnóstico de esta enfermedad.

Financiado por beca FIS PI11/01092.

8. Papel de la esclerostina y el Dkk-1 en la pérdida de densidad mineral ósea tras la lesión medular completa. Resultados preliminares

Gifre L¹, Vidal J², Ruiz-Gaspà S³, Portell E², Monegal A¹, Muxi A¹, Guañabens N^{1,3}, Peris P^{1,3}

1 Servicio de Reumatología, Unidad de Patología Metabólica Ósea, Hospital Clínic, Barcelona; 2 Unidad de lesiones medulares, Instituto Guttmann, Badalona; 3 CIBERred. Hospital Clínic, Barcelona; 4 Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic, Barcelona

Introducción: La lesión medular (LM) se asocia a una marcada pérdida de densidad mineral ósea (DMO).

Objetivo: Analizar el efecto de la LM en los antagonistas de la vía Wnt (esclerostina y Dkk-1) y su relación con los cambios en los marcadores del recambio óseo y con la evolución de la DMO.

Material y métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes con LM motora completa traumática reciente (≤6 meses). En todos ellos se determinó (en la visita basal y a los 6 meses): esclerostina y Dkk-1 séricos, marcadores del recambio óseo (P1NP, FA ósea y sCTX) y DMO en columna lumbar y fémur (se consideró DMO baja: escala Z 50 años). Los resultados se compararon con 23 individuos sanos de edad y sexo similar.

Resultados: Se incluyeron 25 varones con LM reciente con una edad media de 37±15 años, tiempo medio de evolución de la LM

de 101±33 días, 56% con paraplejía. 13 pacientes fueron re-evaluados a los 6 meses de su inclusión en el estudio. Tras la LM se observó un marcado aumento de los marcadores de recambio óseo comparado con el grupo control (P1NP 194±87 ng/ml vs. 49±15, p<0.001; sCTX 1,39±0.47 ng/ml vs. 0,48±0,21, p<0.001) así como un aumento del Dkk-1 (63,5±32,8 vs. 39,9±15,7 pmol/L, p=0.003). No se observaron diferencias significativas en los valores de esclerostina (39,7±15,4 vs. 35,9±20,5 pmol/L, p=ns). El 60% de los pacientes tenía una DMO baja tras la LM. A los 6 meses de la inclusión se observó un aumento significativo de los valores de esclerostina sérica (40%, p=0.013), una disminución de los marcadores de recambio óseo (P1NP -37%, p=0.003 y sCTX -32%, p=0.002) respecto a los valores basales. El Dkk-1 sérico disminuyó de forma significativa (-35%, p=0.041). Se observó una correlación positiva entre el cambio de los valores de Dkk-1 y la evolución de la DMO en fémur total (r=0.6, p=0.05) y negativa entre el cambio de esclerostina y el de la FA ósea (r=-0.668, p=0.025).

Conclusiones: Los pacientes con LM completa presentan un marcado aumento del recambio óseo y una pérdida de la DMO en fémur proximal superior al 10% de forma precoz. Los antagonistas de la vía Wnt parecen estar relacionados con la pérdida ósea en este proceso.

9. Efecto de la diabetes tipo 2 sobre la incidencia de fractura osteoporótica: cohorte DIAFOS

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); 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: Los pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) tienen una mayor masa ósea pero, paradójicamente, esto no se refleja en una reducción del riesgo de fractura. Además, se desconoce la temporalidad de la asociación entre DM2 y fractura.

Objetivo: Investigar el efecto de la DM2 sobre la incidencia de fracturas en los primeros años de evolución de la enfermedad diabética.

Material y métodos: Estudio de cohortes paralelas de base poblacional. De la base de datos SIDIAP, que contiene información clínica anonimizada de más de 5 millones de pacientes de Catalunya, se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico incidente de DM2 entre 2006 y 2010, emparejados con dos sujetos libres de DM2 de igual edad, sexo y centro de referencia. Se excluyeron pacientes con osteoporosis secundaria o insuficiencia renal avanzada.

Se recogió información de variables descriptivas, complicaciones

asociadas a la DM2, incidencia de fracturas osteoporóticas (cualquier localización excepto cara, cráneo y dedos) y enfermedades o fármacos que alteran el metabolismo óseo y/o riesgo de caídas. Se usaron modelos de regresión de riesgos competitivos (Fine & Gray) para calcular el riesgo relativo (*subhazard ratio*=SHR) de fractura en DM2 comparado con controles. Se ajustó por factores confusores (IMC, fractura previa, uso corticoides) en modelos multivariantes.

Resultados: Se identificaron 58.483 pacientes DM2 y 113.448 controles, de edad media 62 años y un 56% varones. Los pacientes con DM2 presentaban una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, nefropatía y neuropatía. Un 4,4% de los diabéticos y un 5,8% de no diabéticos recibían bifosfonatos (p<0.0001). Las incidencias de fracturas (x1.000 personas/año) fueron de 13,4 para cualquier fractura osteoporótica, 9,0 para fractura mayor y 2,7 fractura de cadera en pacientes DM2 y de 13,3, 9,0 y 2,4 respectivamente en no-DM2.

Los correspondientes SHR ajustados fueron 0,97 (IC 95% 0,92-1,02); 0,95 (IC95% 0,89-1,01) y 1,20 (IC 95% 1,06-1,35).

Conclusiones: Los pacientes recientemente diagnosticados de DM2 presentan un aumento del 20% del riesgo de fractura de cadera en comparación a los no diabéticos, ya incluso en los primeros años de evolución de la DM2. No se observó un incremento del riesgo para el resto de fracturas al no poderse rechazar la hipótesis nula de igualdad de riesgo.

Discusión: Es recomendable evaluar el riesgo de fractura de los pacientes DM2 en estadios iniciales de la enfermedad.

10. Patrón de expresión de MicroRNAs en osteoblastos humanos procedentes de mujeres postmenopáusicas

Ugarte L de¹, García-Giralte N¹, Urreñiz R², Yoskovitz G¹, Ariño-Ballester S¹, Güerri R^{1,3}, Mellibovsky L^{1,3}, Balcells S¹, Grinberg D¹, Nogués X^{1,3}, Díez-Pérez A^{1,3}

¹ IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), RETICEF, ISCIII, Barcelona; ² Departament de Genètica, Universitat de Barcelona, IBUB, CIBERER, ISCIII, Barcelona; ³ Servei de Medicina Interna, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona

Introducción: Los microRNAs (miRNAs) son elementos epigenéticos reguladores de la expresión génica implicados en la modulación de una gran variedad de procesos celulares entre ellos el remodelado óseo. Un patrón de expresión alterado de estos miRNAs implicaría el desarrollo de patologías óseas como la osteoporosis.

Objetivo: Nuestro estudio pretende caracterizar el perfil de microRNAs expresados en osteoblastos para obtener información sobre miRNAs importantes para el funcionamiento del hueso.

Material y métodos: Los osteoblastos humanos primarios se aislaron de muestras de hueso trabecular procedente de 4 mujeres postmenopáusicas, una de ellas con osteoporosis, sometidas a una operación de reemplazo total de rodilla. El RNA total se extrajo mediante el kit High Pure RNA Isolation (Roche) y el perfil de expresión de microRNAs fue realizado por la plataforma de microarray de Exiqon. Finalmente, se llevó a cabo el análisis *in silico* de los resultados.

Resultados: Debido al tamaño muestral se hizo un análisis preliminar cualitativo de los resultados en función de los criterios: número de miRNAs detectados, niveles de expresión y diferencias entre tipo

de muestra (osteoporótica vs. no osteoporótica). De un total de 2.084 sondas presentes en el *array* registradas en la base de datos miRBASE 18,0; 319 (15,31%) dieron señal en las muestras. Un 70,22% de los miRNAs detectados fueron encontrados en todas las muestras, 9,41% en 3 muestras, 7,84% en 2 y un 12,53% en sólo una muestra. Seleccionando los 20 miRNAs más expresados de cada paciente, se halló que solo el 50% eran comunes a las cuatro muestras. Por otro lado, 35 miRNAs fueron encontrados sobreexpresados y 6 subexpresados en la muestra osteoporótica respecto las no osteoporóticas. De los miRNAs encontrados cabe destacar la presencia de: miR-204, miR-125b, miR-141, miR-29b, miR-138, miR-3960, miR-27a y 27b, miR-24, miR-199a, miR-210, miR-223, miR-378, miR-15b, miR-138, miR-335, miR-148b, miR-21, miR-34a, miR-214 y let-7a previamente descritos como implicados en la diferenciación osteoblástica.

Conclusiones: Se han detectado miRNAs previamente descritos en otros estudios que han utilizado diferentes líneas celulares de la estirpe osteoblástica. Existe una gran variabilidad interindividual detectando la existencia de miRNAs específicos de un individuo. A su vez, se observó la existencia de un patrón de miRNAs alterado en la muestra osteoporótica sugiriendo la implicación de dichos microRNAs en la enfermedad.

Discusión: De los miRNAs encontrados cabe destacar la presencia de: miR-204, miR-125b, miR-141, miR-29b, miR-138, miR-3960, miR-27a y 27b, miR-24, miR-199a, miR-210, miR-223, miR-378, miR-15b, miR-138, miR-335, miR-148b, miR-21, miR-34a, miR-214 y let-7a previamente descritos como implicados en la diferenciación osteoblástica.

11. PRIMARA: un estudio observacional, prospectivo para describir el uso de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo primario en la práctica clínica

Muñoz-Torres M¹, Schwarz P², Body JJ³, Cáp J⁴, Hofbauer LC⁵, Farouk M⁶, Gessl A⁷, Kuhn JM⁸, Marcocci C⁹, Mattin C¹⁰, Payer J¹¹, Van de Ven A¹², Yavropoulou M¹³, Selby P¹⁴
¹ Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España; ² Glostrup Hospital, Dinamarca; ³ Université Libre de Bruxelles, Bélgica; ⁴ University Hospital of Hradec Králové, República Checa; ⁵ Technische Universität Dresden, Alemania; ⁶ Amgen Europe GmbH, Suiza; ⁷ Medical University of Vienna, Austria; ⁸ University Hospital of Rouen, Francia; ⁹ University of Pisa, Italia; ¹⁰ Amgen Ltd, Reino Unido; ¹¹ University Hospital of Bratislava, Eslovaquia; ¹² Radboud University Nijmegen Medical Centre, Holanda; ¹³ Aristotle University of Thessaloniki, Grecia; ¹⁴ Manchester Royal Infirmary, Reino Unido

Introducción: PRIMARA es el primer estudio observacional que describe el uso de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP) en distintos países europeos.

Objetivo: Describir las características demográficas y clínicas de pacientes adultos con HPTP que reciben cinacalcet en la práctica clínica.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con HPTP y edad ≥ 18 años sin tratamiento previo con cinacalcet. La dosis inicial de cinacalcet y los cambios de dosis posteriores fueron a criterio del investigador. Se recogió información sobre la dosis, datos analíticos y reacciones adversas (RAs) hasta un máximo de 12 meses desde la inclusión.

Resultados: De los 305 pacientes incluidos, 219 (72%) completaron 12 meses de tratamiento con cinacalcet. La principal razón

para la discontinuación de cinacalcet fue la paratiroidectomía (40/86, 47%). 303 pacientes fueron evaluables para el análisis. El 44% presentó síntomas, siendo los más frecuentes los dolores óseos (43%) y los cálculos renales (37%). Las razones para la prescripción de cinacalcet fueron: considerar inapropiada la cirugía (35%), rechazo del paciente a la cirugía (28%) fracaso previo o contraindicación a la cirugía (22%). La dosis media (DE) inicial de cinacalcet fue de 43,9 (15,8) mg/día. En el mes 12, 219 sujetos (72%) seguían recibiendo cinacalcet, con una dosis media (DE) de 51,3 (31,8) mg/día. La concentración (mediana, P25; P75) de hormona paratiroidea intacta (PTHi) descendió de 16,20 pmol/L (11,14; 27,91) al inicio del estudio a 13,85 (8,90; 23,66), 13,95 (8,49; 20,80) y 12,52 (7,97; 21,65) pmol/L a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Al inicio del estudio, 22/223 (10%) pacientes tenían un nivel de calcio sérico corregido por albúmina $\leq 2,6$ mmol/L (10,3 mg/dl); este porcentaje aumentó al 63%, 69% y 71% a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. El porcentaje de sujetos que alcanzaron una reducción $\geq 0,25$ mmol/L (1 mg/dl) en la concentración de calcio sérico corregido por albúmina fue de: 56%, 63% y 60% a los 3, 6 y 12 meses tras el inicio del tratamiento. Se notificaron RAs en 81 pacientes (27%), siendo las náuseas el más frecuente.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes recibieron cinacalcet por no considerarse apropiada la cirugía o por ser rechazada por el paciente. A los 12 meses del inicio del tratamiento con cinacalcet, se observó una disminución clínicamente significativa en el calcio de $\geq 0,25$ mmol/L (1 mg/dl) en el 60% de los pacientes, sin observarse problemas significativos de seguridad.

12. Contribución de las concentraciones circulantes de esclerostina y estradiol en la respuesta inadecuada a bisfosfonatos en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas

Morales-Santana S^{1,2}, Díez-Pérez A³, Olmos JM⁴, Nogués X³, Sosa M⁵, Díaz-Curiel M⁶, Pérez-Castrillón JL⁷, Pérez-Cano R⁸, Torrijos A^{9,10}, Jodar E¹¹, Río L de¹², Caeiro-Rey JR¹³, Farrerons J¹⁴, Vila J¹⁵, Arnaud C¹⁶, González-Macías J¹⁷, Muñoz-Torres M¹⁸

¹ Servicio de protección del Hospital Universitario San Cecilio, Granada; ² RETICEF, Instituto de Salud Carlos III; ³ Hospital del Mar-IMM-UAB, Dpto. Medicina Interna, Barcelona; ⁴ Hospital Universitario Marqués Valdecilla, Dpto. Medicina Interna, Santander; ⁵ Grupo de Investigación en Osteoporosis, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; ⁶ Fundación Jiménez Díaz, Dpto. Medicina Interna, Madrid; ⁷ Hospital Universitario Río Ortega, Dpto. Medicina Interna, Valladolid; ⁸ Hospital Virgen Macarena, Dpto. Medicina Interna, Sevilla; ⁹ Unidad de Metabolismo Óseo (RETICEF), UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada; ¹⁰ Hospital La Paz, Dpto. Reumatología, Madrid; ¹¹ Hospital Universitario Quirón, Dpto. Endocrinología, Madrid; ¹² CETIR Centro Médico, Barcelona; ¹³ Trabeculae, Ourense; ¹⁴ Hospital Sant Pau, Dpto. Medicina Interna, Barcelona; ¹⁵ Imaging Therapeutics, Redwood City, CA, EE.UU.

Introducción: El tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas. Sin embargo, algunas pacientes presentan una respuesta inadecuada al tratamiento. La esclerostina y el estradiol juegan un importante papel en el metabolismo óseo. La esclerostina es un inhibidor endógeno de la actividad osteoblástica y el déficit estrogénico aumenta la actividad osteoclástica y la resorción ósea.

Objetivo: Hemos examinado la influencia de ambas medidas sobre la incidencia de fracturas en 120 mujeres osteoporosis postmenopáusicas en terapia con bisfosfonatos.

Material y métodos: Las pacientes se clasificaron en adecuadas respondedoras (AR, n=66), sin fracturas incidentes durante 5 años de tratamiento e inadecuadas respondedoras (IR, n=54), con fracturas incidentes entre 1 y 5 años de tratamiento. Se midieron parámetros antropométricos, bioquímicos, densidad mineral ósea (DXA), análisis estructural de fémur proximal (ImaTxTM) y análisis estructural/fractal de radio distal. Las concentraciones de esclerostina circulante se midieron mediante técnicas ELISA y los niveles de 17 β -estradiol por métodos ultrasensibles basados en radioinmunoensayo.

Resultados: Los niveles séricos de esclerostina fueron significativamente más bajos en el grupo IR (p=0.02) y las concentraciones de estradiol significativamente más elevadas en el grupo AR (p=0.023). En un modelo de regresión logística las variables independientes predictoras de respuesta inadecuada fueron: el antecedente previo de fractura por fragilidad (OR 11,27, 95% CI 1,88-67,34; P=0.008) y los niveles de esclerostina (OR 1,11, 95% CI 1,02-1,20; P=0.011). Los niveles de estradiol resultaron protectores (OR 0,93, 95% CI 0,86-1,01; P=0.09). Así, por cada 1 pmol/L de aumento de esclerostina sérica, hubo un aumento de un 11 % en el riesgo de respuesta inadecuada a antiresortivos, y por cada 1 pg/ml de disminución de estradiol hubo un aumento de un 7% en el riesgo de respuesta inadecuada a antiresortivos. Además, las concentraciones de esclerostina se asociaron con el índice de resistencia a la compresión (ImaTxTM).

Conclusiones: En conclusión las concentraciones circulantes de esclerostina y estradiol están relacionadas con la respuesta inadecuada al tratamiento con bisfosfonatos en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas.

13. Efecto del ranelato de estroncio e IGF-1 en la osteoporosis y la vía Wnt/ β -catenina

Sanz-Salvador L¹, Hervás A¹, Fernández-Murga ML¹, Cano A^{1,2}

¹ Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Dr. Peset, FISABIO, Valencia; ² Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia

Introducción: Existe cierto debate acerca de una potencial acción del ranelato de estroncio (RnSr) sobre la osteoformación. IGF-1 (Factor de crecimiento similar a insulina tipo 1) es un factor anabólico que ha sido implicado en el metabolismo óseo, cuyos niveles oscilan a lo largo de la vida, en paralelo a la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) que sufren las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, los mecanismos de modulación del metabolismo óseo a través de la acción de IGF-1 permanecen sin determinar. Otra parte de nuestro estudio relaciona el papel modulador de la vía Wnt/ β -catenina y su implicación en la osteoformación, así como su relación con la vía de señalización de IGF-1.

Objetivo: Nos planteamos explorar la acción de IGF-1 y RnSr por separado o en combinación sobre la osteogénesis mediada por la vía Wnt/ β -catenina. Para ello se investigaron los procesos de mineralización, proliferación y diferenciación celular con el fin de determinar si los efectos que ejerce IGF-1 sobre el hueso se realizan a través de la activación de esta vía.

Material y métodos: Línea de osteoblastos de origen humano (células Saos-2) tratada con IGF-1, RnSr o combinación de ambos durante horas-días dependiendo de ensayo. Se realizaron ensayos de proliferación celular mediante ELISA-BrdU y ensayo-XTT, diferenciación celular mediante medida de la actividad fosfatasa alcalina, mineralización con tinción rojo alizarina y análisis de la traslocación nuclear de proteína β -catenina mediante separación de las fracciones citosólica y nuclear y análisis mediante *western blot*.

Resultados: La proliferación celular no se ve aumentada al tratar osteoblastos maduros con IGF-1, RnSr o ambos. Sin embargo, los ensayos de diferenciación celular y mineralización mostraron un aumento significativo respecto al control tras tratamiento con IGF-1 solo o combinado con RnSr. Indicando que IGF-1 podría actuar potenciando el efecto del RnSr, la combinación de ambos fue más efectiva que el efecto del RnSr solo. Para estudiar la implicación de la vía Wnt/ β -catenina se determinó la traslocación nuclear de β -catenina, que se vio aumentada al tratar con IGF-1 más RnSr, en este caso el tratamiento conjunto produjo un efecto sinérgico.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el tratamiento conjunto produce un mayor efecto sobre las distintas fases de la osteoblastogénesis que el tratamiento con RnSr solo. En resumen, el tratamiento RnSr junto con algún activador de la vía IGF-1 podría plantearse como una potencial diana farmacológica anti-osteoporótica.

14. Influencia de los niveles de vitamina D sobre el efecto de las estatinas en la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado en mujeres postmenopáusicas

Hernández JL¹, Olmos JM¹, Martínez J¹, Romaña G¹, Castillo J¹, Sierra I¹, González Macías J¹

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander; ² Centro de Salud de Camargo, Universidad de Cantabria, Santander

Introducción: En algunos estudios se ha descrito la existencia de efectos beneficiosos de las estatinas sobre el hueso.

Objetivo: Analizar la posible influencia de los niveles de vitamina D sobre el efecto de las estatinas en la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de la remodelación (MRO) en mujeres postmenopáusicas.

Material y métodos: Material: Se han estudiado 1.352 mujeres postmenopáusicas incluidas en la cohorte Camargo. Ninguna de ellas había sido diagnosticada previamente de enfermedades con influencia ósea ni recibía tratamiento con antiérsortivos, glucocorticoides, anticonvulsivantes u otros fármacos con influencia ósea, salvo estatinas. Las participantes se dividieron en 4 grupos: sin tratamiento con estatinas y 25OHD <20 ng/ml (Grupo 1; n=422); en tratamiento con estatinas y 25OHD >20 ng/ml (Grupo 2; n=143); sin tratamiento con estatinas y 25OHD >20 ng/ml (Grupo 3;

n=675) y en tratamiento con estatinas y 25OHD <20 ng/ml (Grupo 4; n=112). Método: La DMO en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) se midió mediante DXA (Hologic, QDR 4500). Los MRO (CTX y P1NP) y la 25OHD se determinaron mediante un método automatizado (Elecsys, Roche). Se realizó un análisis multivariante para comparar la DMO y los MRO en los grupos 2, 3 y 4 respecto al grupo 1. Se ajustaron los resultados por la edad, el sexo, el IMC, los años de menopausia, la historia familiar de fractura de cadera, el filtrado glomerular, el ejercicio físico, la ingesta de lácteos, el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol, la presencia de diabetes y la estación del año.

Resultados: Las mujeres pertenecientes a los grupos 3 y 4, no mostraron diferencias significativas en comparación con las del grupo 1. Sin embargo, las mujeres del grupo 2 presentaron una mayor DMO en CF y CT y menores niveles séricos de CTX, respecto al grupo 1 (p=0,004; p=0,0035 y p=0,05, respectivamente).

Conclusiones: Las mujeres que recibían estatinas y tenían unos niveles séricos de 25OHD >20 ng/ml, presentaban una menor resorción ósea y una mayor DMO en cadera, que aquellas en las que ambos factores estaban ausentes. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas en las mujeres que solo tenían uno de los dos factores. La vitamina D y las estatinas parecen interactuar de forma positiva en sus efectos sobre el metabolismo óseo.

Financiado por beca FIS P111/01092.

15. La proteína relacionada con la parathormona inhibe el estrés oxidativo en células osteoblásticas

Portal-Núñez S¹, Lozano D¹, Ardura JA¹, Fuente M de la¹, Esbrit P¹

¹ Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo, IIS-FJD, Madrid; ² Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias, UCM, Madrid

Introducción: El fragmento N-terminal de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) (1-37) y el pentapéptido Cterminal (107-111) de esta proteína [osteostatina (Ost)] incrementan la funcionalidad osteoblástica. Datos recientes indican el papel del estrés oxidativo (OS) en la osteoporosis.

Objetivo: Estudiar el potencial anti-OS de la PTHrP en un modelo de OS en células osteoblásticas in vitro.

Material y métodos: Material: Células MC3T3-E1; H2O2; PTHrP (1-37) y Ost; plásmido FOXO-luc; caspase-3; resazurina. Método: Medición de OS. Células MC3T3-E1 pre-tratadas 1 h con la PTHrP (100 nM), se incubaron 15 min con diclorofluoresceína (20 mM) y 10 min con H2O2 (200 mM). La fluorescencia se evaluó por citometría de flujo. Ensayo de Luciferasa: Células MC3T3-E1 cotransfectadas con FOXO-Luc y pRenilla se pretrataron 1 h con la PTHrP y 24 h con H2O2, midiendo la actividad de luciferasa. Ensayo de pro-

liferación: Las células se trataron o no con dos ciclos consecutivos de PTHrP (1h) y H2O2 (1h), seguido de incubación 6 h con resazurina (10%), midiendo las absorbancias a 540 y 620 nm. Actividad caspasa-3: Las células se pretrataron 1h con la PTHrP, y 6 h con H2O2. La actividad de caspasa-3 se determinó en extractos proteicos. Ensayo de fosfatasa alcalina (FA): Las MC3T3-E1 se trataron como en el apartado anterior, midiendo la actividad FA a las 24 h en extractos celulares, usando p-nitrofenil fosfato como sustrato.

Resultados: Tanto la PTHrP (1-37) como la osteostatina redujeron el incremento de OS y la actividad transcripcional de FOXO (aprox. 40% y 140%, respectivamente, frente al control) producido por el H2O2. Ambos péptidos también disminuyeron la actividad de caspasa-3 inducida por H2O2 (aprox 100% frente al control). Estos efectos fueron paralelos a la recuperación parcial de la proliferación y la actividad FA disminuidas aprox. 40% por H2O2.

Conclusiones: Las acciones anti-OS de la PTHrP podrían contribuir a su potencial osteogénico.

Discusión: La PTHrP (1-37) (similar a las acciones descritas para la PTH) y la Ost (no relacionada con la PTH) inhiben los efectos deletéreos del OS inducido por H2O2 en células osteoblásticas MC3T3-E1.

16. Síndrome de médula ósea: 3 casos atípicos y una nueva presentación
Graña Gil J¹, Arriaza Loureda R², Sánchez Meizoso MO³, Cantos Melián B⁴
1 Servicio de Reumatología, CHU A Coruña; 2 Traumatología, Instituto Arriaza, A Coruña; 3 Servicio de Codificación Clínica, CHU A Coruña; 4 Servicio de Radiodiagnóstico, H Quirón A Coruña

Introducción: El síndrome de edema de médula ósea (SEMO) incluye varias condiciones clínicas transitorias de mecanismo patógeno desconocido: osteoporosis transitoria de la cadera (OTC), osteoporosis migratoria regional (OMR) y distrofia simpática refleja (DSR).

Objetivo: Descripción de tres casos clínicos atípicos.

Material y métodos: Material: 1) Varón, 57 años. Consulta por dolor y tumefacción en el tobillo derecho. La Rx no muestra alteraciones. La RM muestra edema de médula ósea en la epífisis distal de la tibia. A los tres meses presenta dolor y tumefacción con derrame articular en la rodilla derecha con RM que muestra edema en cóndilo interno de la rodilla. Se practica artrocentesis y se trata con analgésicos y bisfosfonatos orales. El paciente se recuperó sin datos de osteonecrosis. 2) Mujer, 35 años. Diagnosticada de OTC izquierda en el último mes de embarazo y OTC derecha tres meses después, compatible con OMR. Cinco meses después está asintomática de sus caderas y consulta por dolor en región dorsolumbar de aparición

reciente. En la RM muestra edema óseo en cuerpos vertebrales. Presentó mejoría progresiva y desaparición de los síntomas en un plazo de 4 meses. 3) Mujer, 44 años. Consulta por dolor y tumefacción de tobillo izquierdo a la exploración presenta tumefacción con frialdad sin sudoración. La Rx muestra aumento de partes blandas. La gammagrafía ósea muestra hipercaptación en la extremidad distal de la tibia izquierda a los 2 meses aporta RM informada como fractura trabecular mínima, paralela a la superficie articular del extremo distal de la tibia sin edema en la médula ósea adyacente.

Resultados: Se aportan los datos clínicos y los estudios de imagen de tres casos con SEMO de comportamiento atípico.

Conclusiones: El SEMO es heterogéneo y debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial en los síndrome monoarticulares.

Discusión: El caso del varón muestra una secuencia tobillo-rodilla inversa a la habitual de cadera-rodilla-tobillo. La primera mujer presenta un cuadro típico de OTC al final del embarazo con "migración" a la otra cadera, y posteriormente a varias vértebras dorsolumbares. La afectación por osteoporosis transitoria de las vértebras no la hemos encontrado descrita en la bibliografía revisada. El tercer caso debuta con un cuadro clínico compatible con DSR/SEMO con gammagrafía compatible en donde la RM muestra una pequeña fractura trabecular sin edema de médula ósea.

17. Gestión por procesos de fractura de cadera del anciano como evolución del modelo ortogerátrico: 4 años de experiencia

Larrainzar-Garijo R¹, Brañas Baztán F², Dios Álvarez R de³, Alonso Fernández P⁴, Pérez Rojas F⁵

1 Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; 2 Geriátrica, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; 3 Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; 4 Geriátrica, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid; 5 Medicina Interna, Hospital Virgen de la Torre, Madrid

Introducción: La fractura de cadera es una entidad clínica de alto coste socioeconómico sanitario que obliga a las instituciones sanitarias a desarrollar políticas de gestión específicas. El Hospital Universitario Infanta Leonor ha implantado un proceso asistencial específico para esta patología que supone un avance cuantitativo y cualitativo en los modelos de ortogeriatría.

Objetivo: Definir a través del proceso las corresponsabilidades en un acto médico único y continuo de las tres especialidades relacionadas para conseguir la máxima recuperación funcional posible: Traumatología, Geriátrica y Rehabilitación con un ámbito de aplicación que incluye el seguimiento ambulatorio al alta.

Material y métodos: Ámbito poblacional: En nuestro centro entre los años 2009 y 2012 se han intervenido 922 pacientes; en

este mismo periodo, en la comunidad de Madrid, se han intervenido 37.591 pacientes siendo el peso medio de ambos grupos similar independientemente del tipo de fractura y comorbilidades asociadas (3,73). Método: Estudio descriptivo retrospectivo describiendo los subprocesos asistenciales y flujos de trabajo que definen el proceso asistencial de fractura de cadera en el paciente anciano utilizando como grupo control el total de fracturas de cadera de la Comunidad de Madrid a través de indicadores clínico-asistenciales: Índice Mortalidad; Índice reingresos; estancia media; estancia media preoperatoria.

Resultados: Estancia media (11,20 días vs. 14,02); Estancia preoperatoria (2,86 días vs. 3,27); Incidencia mortalidad intrahospitalaria (3,12% vs. 4,24%); Incidencia reingresos urgentes en 30 días por cualquier motivo (0,65% vs. 5,09%).

Conclusiones: Nuestra experiencia en un periodo de observación de cuatro años permite afirmar que la gestión por procesos de la fractura de cadera supone un avance en los modelos asistenciales de ortogeriatría clásicos y es una alternativa clínica válida reproducible en otros centros.

Discusión: Todos los indicadores calculados reflejan que el modelo asistencial a través de procesos consigue obtener parámetros clínicos y de gestión superiores al esperado enfrentándolo con sus iguales.

18. Denosumab: primer año de tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa

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 potente tratamiento para la osteoporosis severa. Es un anticuerpo monoclonal que se une al ligando RANKL de la superficie de los osteoclastos, inhibe su formación, actividad y supervivencia, disminuyendo la resorción ósea.

Objetivo: Evaluar la acción del denosumab sobre la densidad mineral ósea (DMO) cuantificando el T-score (Ts), el cumplimiento terapéutico y la tolerabilidad en pacientes con osteoporosis severa.

Material y métodos: De un grupo de 175 mujeres con osteoporosis en columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF) (Ts \leq 2,5) y alto riesgo de fractura, reclutadas en una consulta de reumatología, que cumplían los criterios de inclusión y dieron su consentimiento para iniciar tratamiento con 60 mg de denosumab, c/6 meses, 75 han cumplido un año de tratamiento. Todas recibieron calcio y vit. D según los niveles basales. Se evaluó la DMO (DXA) de CL y CF, Rx de columna dorsolumbar para detectar fracturas y se determinaron calcidiol, PTH y DPD urinaria.

Resultados: La edad fue de 72,0 \pm 8,6 años. Todas las mujeres

cumplieron el tratamiento, el 57,4% tenía historia de fracturas por fragilidad y el 11% había tenido 3 ó más fracturas vertebrales antes de iniciar el estudio. Durante el primer año no se detectaron nuevas fracturas y la DMO de CL y CF aumentó 6,2 \pm 5,7% [IC 95%: 4,2;8,3] y 4,3 \pm 4,9% [IC 95%: 2,6;6,0], respectivamente. En comparación con el Ts basal, el incremento observado a los 12 meses, [CL (p<0,0001) y CF (p=0,028)], permite clasificar a las pacientes en el nivel de osteopenia en ambas localizaciones. La PTH aumentó a los 12 meses (p=0,006) y el calcidiol a los 6 (p=0,027) y 12 (p=0,006) meses. La DPD urinaria disminuyó a los 6 (p<0,001) y a los 12 meses (p=0,003). Existe una correlación inversa significativa entre los valores de PTH y de calcidiol a los 12 meses (r=-0,573; p=0,002). La anamnesis estuvo dirigida a indagar si el tratamiento les había producido malestar general, infecciones del tracto urinario o respiratorio o eventos orales, entre otros. No se registraron efectos adversos y las pacientes manifestaron su complacencia por la facilidad que implica la administración semestral del tratamiento.

Conclusiones: Se puede considerar que denosumab es un fármaco efectivo para el tratamiento de la osteoporosis al aumentar en un año, el T-score desde valores compatibles con osteoporosis a otros que indican osteopenia, tanto en columna lumbar como en cuello de fémur, sin que ocurran nuevas fracturas ni efectos secundarios adversos.

19. Estudio B-ABLE: mujeres con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasas. Valor de CTx como predictor de pérdida de masa ósea

Torres del Pliego E¹, Prieto-Alhambra D², Servitja S³, Soriano-Tomás R¹, González-Maeso P, García-Giralt N¹, Rodríguez-Sanz M¹, Díez-Pérez A¹, Tusquets P, Nogués X¹
 1 Servicio de Medicina Interna-URFOA-IMIM Red de Envejecimiento y Fragilidad; 2 URFOA-IMIM Red de Envejecimiento y fragilidad, GREMPAL, Idiap Jordi Gol, NDORMS Department, University of Oxford, MRC Lifecourse Epidemiology Unit, Southampton, Reino Unido; 3 Servicio de Oncología Médica, Terapéutica Molecular y Biomarcadores en Cáncer de mama. Programa de investigación en Cáncer IMIM, Molecular Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona

Introducción: B-ABLE es un estudio prospectivo para analizar la salud ósea en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasas (IA). El uso de IA como terapia adyuvante produce disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y aumenta el riesgo de fracturas. Sin embargo, existe variabilidad en la intensidad de dicha pérdida, lo que dificulta en la práctica clínica las decisiones sobre a quién y cuándo tratar de forma preventiva.

Objetivo: En el presente estudio se analiza la variación de los niveles de C-telopeptido (CTx) a los 3 meses del inicio del tratamiento con IA respecto a la pérdida de DMO al año con el fin de

obtener una herramienta precoz para la toma de decisiones.

Material y métodos: B-ABLE es un estudio prospectivo que incluye mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormonossensible en estadios iniciales en el momento del inicio del tratamiento con IA. Las mujeres con osteoporosis o T-score. Se midió el cambio del CTx a los 3 meses menos el basal (Δ CTx3) y el cambio en la DMO en columna lumbar (CL) al año respecto al basal (Δ BMD1). Se analizó la relación entre ambos mediante regresión lineal.

Resultados: 121 mujeres tienen resultados válidos de CTx. Los niveles medios de CTx basal y a los 3 meses fueron $0,472 \pm 0,244$ y $0,565 \pm 0,265$ ng/ml respectivamente. La DMO de CL basal fue $0,955 \pm 0,11$ g/cm² y al año del inicio del tratamiento con IA fue de $0,942 \pm 0,115$ g/cm². Δ CTx3 se asoció de forma significativa con Δ BMD1y: beta $0,04$ g/cm² por cada 1 ng/ml [95% CI $0,0068-0,0180$].

Conclusiones: En mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales que inician tratamiento con IA y no requieren tratamiento antiresortivo, el incremento en el CTx a los 3 meses podría ser usado como predictor de pérdida de DMO al año. Así, dicho cambio se podría utilizar para saber cuáles serán las mujeres que tendrían mayor pérdida de DMO al año y se podrían beneficiar de intervenciones tempranas para disminuir el riesgo de fractura.

20. Riesgos de fractura FRAX en la cohorte FRODOS. Estudio comparativo del modelo de España con el de Francia, Reino Unido y Suecia

Sierra G¹, Puigoriol E¹, Tebé C², Kanterewicz E¹
 1 Hospital General de Vic; 2 Agencia de Evaluación y Calidad Sanitaria de Catalunya

Introducción: El algoritmo FRAX[®] es una herramienta que calcula el riesgo absoluto a 10 años de padecer fracturas osteoporóticas. Existen modelos para la mayoría de países europeos. Los estudios españoles sobre el FRAX[®] muestran una infraestimación de las fracturas observadas frente a las esperadas, sugiriendo que la epidemiología de las fracturas en España se acercaría más a la de los países europeos con una incidencia de fracturas más alta. La cohorte FRODOS, diseñada para el estudio de factores de riesgo de fracturas por fragilidad, está formada 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.

Objetivo: Describir el riesgo de fracturas osteoporóticas en la cohorte FRODOS utilizando el modelo FRAX[®] español y compararlo en la misma cohorte con la aplicación del modelo de Francia (por cercanía), Reino Unido (índice intermedio de fracturas) y Suecia (índice de fractura más elevado de Europa).

Material y métodos: En las 2.968 mujeres de la cohorte y mediante la versión online "desktop" del FRAX[®] para múltiples entradas de datos* se calcularon los índices para los países mencionados, conociendo el valor de la DMO (T-score femoral).

Resultados: La edad media de las participantes era de $65,5 \pm 3,57$, IMC de $28,68 \pm 4,90$, T-score de $-1,26 \pm 0,96$. El 21,8% tenían antecedentes de fractura previa, el 22,2% antecedentes familiares de fractura, el 3,1% eran fumadoras, el 5,6% eran consumidoras de corticoides, el 0,5% estaban diagnosticadas de artritis reumatoide, el 26,7% tenían osteoporosis secundaria (menopausia precoz, diabetes *melitus*,...) y el 1,4% consumían alcohol.

Para España el riesgo FRAX[®] de fractura femoral fue del 1,22% (n de fracturas esperadas =36) y el de fracturas osteoporóticas principales: 5,28% (n=157). Los resultados para Francia fueron 1,54% (n=46) y 6,64% (n=197), para el Reino Unido 1,87% (n=55) y 11,09% (n=329) y para Suecia 3,15% (n=94) y 13,51% (n=401) respectivamente.

Conclusiones: Aplicando el modelo FRAX[®] de diferentes países europeos a la cohorte FRODOS se observa el menor riesgo de fractura osteoporótica en el modelo español, seguido por el de Francia, Reino Unido y Suecia.

La validez de estos resultados se plasmará al conocer la incidencia de fracturas en esta cohorte.

*Beca FEIOMM 2012 de Investigación Clínica.

21. Denosumab reduce las nuevas fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y fractura previa: resultados del ensayo FREEDOM

Palacios S¹, Rizzoli R², Zapalowski C³, Resch H⁴, Adami S⁵, Adachi JD⁶, Gallagher JC⁷, Feldman RG⁸, Kendler DL⁹, El-Haschimi K¹⁰, Wang A¹¹, Wagman RB¹², Boonen S (fallecido)¹³
 1 Palacios Institute of Woman's Health, Madrid, España; 2 Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Ginebra, Suiza; 3 Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, EE.UU.; 4 St. Vincent Hospital, Viena, Austria; 5 University of Verona, Verona, Italia; 6 St. Joseph's Healthcare, McMaster University, Hamilton, ON, Canadá; 7 Creighton University Medical School, Omaha, NE, EE.UU.; 8 Senior Clinical Trials, Inc., Laguna Hills, CA, EE.UU.; 9 University of British Columbia, Vancouver, BC, Canadá; 10 Amgen Europe GmbH, Zug, Suiza; 11 Leuven University, Leuven, Bélgica

Introducción: Los pacientes con antecedentes de fractura por fragilidad ósea tienen un mayor riesgo de padecer posteriores fracturas, y existe una necesidad no cubierta de identificar y tratar a estos sujetos. En el estudio FREEDOM de fase 3, denosumab (DMAb) redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de caídas [Cummings et al. N Engl J Med 2009;361:756]. DMAB ha demostrado también reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en sujetos con fracturas vertebrales prevalentes [McClung et al. J Bone Miner Res 2011; 27:211].

Objetivo: En este subanálisis del FREEDOM, se evaluaron los efectos de DMAB sobre el riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas (definidas como vertebrales y/o no vertebrales) en mujeres

postmenopáusicas con fractura osteoporótica previa en comparación con aquellas sin fractura osteoporótica previa.

Material y métodos: En el estudio FREEDOM se incluyeron mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que recibieron 60 mg de DMAB o placebo cada 6 meses junto con calcio/vitamina D diarios.

Se evaluó el efecto de DMAB en comparación con placebo sobre la incidencia individual de nuevas fracturas osteoporóticas en sujetos con y sin fractura osteoporótica previa (45% y 55% respectivamente) al inicio del estudio. Las fracturas osteoporóticas previas incluyeron fracturas vertebrales prevalentes confirmadas radiológicamente y fracturas no vertebrales notificadas por las pacientes. Las fracturas osteoporóticas incidentes incluyeron nuevas fracturas vertebrales confirmadas con rayos X y fracturas no vertebrales por traumatismo leve.

Resultados: En FREEDOM, DMAB redujo la incidencia de fracturas osteoporóticas a los 3 años en un 40% en comparación con placebo (8,0% vs. 13,3%, p<0,0001). En pacientes con fractura osteoporótica previa, DMAB redujo el riesgo de fractura osteoporótica un 39% (10,5% vs. 17,3%, p<0,0001). En mujeres sin fractura previa, DMAB redujo el riesgo de fractura osteoporótica en un porcentaje similar, el 40% (6,0% frente a 10,0%, P<0,0001).

Conclusiones: En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que participaron en el ensayo FREEDOM, DMAB fue tan eficaz en la reducción del riesgo de fractura secundaria como en la reducción del riesgo de fractura primaria.

22. Osteoporosis con fracturas vertebrales durante el periodo postparto y lactancia. A propósito de cuatro casos

Miranda García MJ¹, Miranda Díaz C¹, Vázquez Gámez MA², Montoya García MJ², Giner García M², Pérez Cano R^{1,2}

1 Hospital Universitario Virgen Macarena; 2 Universidad de Sevilla

Introducción: La osteoporosis en el postparto-lactancia es un proceso poco habitual. Durante el embarazo se producen una serie de cambios en la homeostasis del calcio debido a la demanda generada por el feto. Asimismo hay una pérdida de calcio debida a la lactancia. Por estos dos motivos hay una importante pérdida de masa ósea en el esqueleto de la madre, llegando incluso a producirse fracturas por fragilidad, especialmente en columna, que provocan dolor e incapacidad.

Objetivo: Experiencia clínica.

Material y métodos: Se describen cuatro casos de mujeres primíparas (32-38 años) que presentaron fracturas vertebrales en el postparto al poco tiempo de iniciar la lactancia (que hubo de ser interrumpida). A todas se les efectuó historia clínica con antecedentes familiares, incidiendo en osteoporosis y fracturas, antecedentes personales, hábitos y exploración física; así como estudio analítico que incluía calcio y fósforo, estudio tiroideo, FSH, LH, prolactina, estradiol y progesterona, remodelado óseo (PTH, fosfatasa alcalina, PINP, β -Cross Laps), 25(OH)D, calciuria y fosfatúria, además de una

DMO (por técnica DEXA) en columna lumbar y cuello femoral.

Tres de ellas fueron tratadas con teriparatida con pauta diaria durante dieciocho meses, y la cuarta fue tratada con denosumab (semestralmente). A las cuatro se les añadió un suplemento oral de calcio y 25(OH)D3 (calcifediol).

Se realizó un seguimiento semestral.

Resultados: Todos los casos presentaron valores deficitarios de 25(OH)D, valores que se normalizaron tras la toma del suplemento oral. Actualmente, sólo se les mantiene dicho suplemento a todas las pacientes. El dolor en columna vertebral remitió al poco tiempo del inicio del tratamiento farmacológico. Con teriparatida han presentado un incremento en la densidad ósea del 17 al 40,6% (promedio: 28%) en columna lumbar y del 4,9 al 7,26% (promedio; 6,48) en cuello femoral; y del 3,88% y 0,19% respectivamente para el tratamiento con denosumab.

Conclusiones: Con ambos tratamientos hubo una mejoría en la densidad ósea y en la calidad de vida, con desaparición del dolor en todos los casos. Ambos fármacos se han mostrado efectivos en la osteoporosis del postparto y lactancia, tanto en la recuperación de la densidad ósea como en la calidad de vida por la desaparición del dolor debido a las fracturas. Consideramos también importante un adecuado suplemento de 25(OH)D3 durante el embarazo, ya que disminuye la resorción ósea materna, favoreciendo una mayor masa ósea en el hijo durante su vida posterior.

23. Denosumab vs. ibandronato en mujeres postmenopáusicas sub-óptimamente tratadas con bifosfonatos: ensayo abierto de satisfacción con el tratamiento

Palacios S¹, Iolascon G², Agodoa F³, Viswanathan HN³, Ghelani P⁴, Ferreira F⁵, O'Malley C⁶, Wagman RB⁶, Bonnick S⁶

1 Instituto Palacios, Madrid, España; 2 Seconda Università di Napoli, Nápoles, Italia; 3 Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, EE.UU.; 4 Ovatecb Solutions, Londres, Reino Unido; 5 Amgen Inc., Cambridge, Reino Unido; 6 Clinical Research Center of North Texas, Denton, Texas, EE.UU.

Introducción: La satisfacción con el tratamiento para la osteoporosis se asocia con una mayor persistencia en mujeres postmenopáusicas (Barrett-Connor OI 2012). Denosumab, mediante inyección subcutánea, ha demostrado un grado mayor de satisfacción que alendronato oral en un ensayo aleatorizado con diseño cruzado (Freemantle OI 2012).

Objetivo: Evaluar la satisfacción con el tratamiento de denosumab vs. ibandronato en mujeres postmenopáusicas.

Material y métodos: Material: Se incluyeron mujeres postmenopáusicas ≥ 55 años con baja densidad mineral ósea (DMO) tratadas subóptimamente con la terapia previa con bifosfonatos. Método: Estudio multicéntrico, abierto, con aleatorización 1:1 a 60 mg denosumab SC cada 6 meses o 150 mg ibandronato oral cada mes durante 12 meses. La variable principal fue la puntuación en el cuestionario de satisfacción del tratamiento con medicamentos (TSQM), un instrumento validado con 4 dominios: eficacia, conveniencia, efectos secundarios y satisfacción global

(Atkinson Health Qual Life Outcomes 2004). La puntuación de cada dominio oscila entre 0-100 (mayor satisfacción). El cambio en el TSQM a los 6 y 12 meses entre los dos tratamientos se analizó mediante un modelo ANCOVA ajustando por la puntuación basal.

Resultados: Se incluyeron 833 mujeres (417 denosumab, 416 ibandronato) con una edad media (\pm desviación estándar) de 66,7 (8,0) años y una DMO media (DE) por T-score de -1,8 (0,7) en cadera total, -2,1 (0,7) en cuello femoral, y -2,5 (0,8) en columna lumbar. A los 6 y 12 meses, se observó una mayor satisfacción en todos los dominios del TSQM en ambos grupos con respecto a la visita basal. Sin embargo, la mejora fue significativamente mayor en todos los dominios en los sujetos que cambiaron a denosumab en comparación con los sujetos que cambiaron a ibandronato, tanto en el mes 6 ($p \leq 0,0004$, datos no mostrados), como en el mes 12 (cambio medio (IC 95%) para denosumab vs. ibandronato: eficacia, 24,1 (22,0 a 26,3) vs. 17,9 (15,6 a 20,2); conveniencia, 26,3 (24,6 a 28,0) vs. 16,7 (14,9 a 18,6); efectos secundarios, 8,1 (6,7 a 9,6) vs. 4,2 (2,7 a 5,8); satisfacción global, 26,4 (24,4 a 28,4) vs. 14,9 (12,8 a 17,1); $P \leq 0,0003$ en todos los dominios).

Conclusiones: En el presente estudio abierto, el cambio a denosumab proporcionó mayor satisfacción que el cambio a ibandronato en mujeres postmenopáusicas con baja DMO que estaban siendo tratadas subóptimamente con bifosfonatos. Un mayor grado de satisfacción podría mejorar el cumplimiento y, en consecuencia, la eficacia del tratamiento.

24. Eficacia y seguridad de denosumab versus risedronato en mujeres postmenopáusicas con adherencia subóptima al tratamiento con alendronato: ensayo aleatorizado abierto

Hawkins Carranza F¹, Roux C², Fahrleitner-Pammer A³, Ho PR⁴, Hofbauer LC⁵, Micaleo M⁶, Minisola S⁷, Papaioannou N⁸, Stone M⁹, Wark J¹⁰, Zillikens MC¹¹, Ferreira F¹², Siddhanti S¹², Wagman RB¹², Brown JP¹²

1 Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; 2 Paris Descartes University, Paris, Francia; 3 Medizinische Universitaet Graz, Graz, Austria; 4 Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, EE.UU.; 5 Dresden, University of Technology Medical Center, Dresden, Alemania; 6 Instituto Portugues de Reumatologia, Lisbon, Portugal; 7 Università di Roma, Roma, Italia; 8 Laboratory for the Research of Musculoskeletal System University of Athens, Medical School, "KAT" Hospital, Atenas, Grecia; 9 University Hospital of Llandough, Penarth, Reino Unido; 10 The Royal Melbourne Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Australia; 11 University Hospital Rotterdam, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos; 12 CHUQ-CHUL Research Centre, Quebec City, Quebec, Canadá

Introducción: En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, denosumab (DMAb) reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera con respecto a placebo (Cummings NEJM 2009). En sujetos de novo o previamente tratados con alendronato, DMAB proporciona mayores ganancias en la densidad mineral ósea (DMO) y mayores descensos en los marcadores de recambio óseo con respecto a alendronato. (Brown JBMR 2009; Kendler JBMR 2010).

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de DMAB versus risedronato durante 12 meses en mujeres postmenopáusicas con adherencia subóptima a alendronato.

Material y métodos: Material: Se incluyeron mujeres postmenopáusicas con edad ≥ 55 años tratadas previamente con alendronato diario o semanal y con adherencia subóptima. Método: Ensayo

multicéntrico, abierto, con aleatorización 1:1 a 60 mg de DMAB SC cada 6 meses o 150 mg mensuales de risedronato oral (75 mg en 2 días consecutivos) durante 12 meses. La variable principal fue el porcentaje de cambio con respecto a basal en la DMO de cadera total a los 12 meses. Las variables secundarias fueron: porcentaje de cambio con respecto a basal en la DMO de cuello femoral y columna lumbar a los 12 meses, y en los niveles séricos de CTX a los 1 y 6 meses (exploratorio). También se evaluó la seguridad.

Resultados: Se aleatorizaron 870 mujeres (435 DMAB; 435 risedronato). La edad media (\pm desviación estándar) fue 68 (± 7) años, la DMO basal por T-score medio (DE) en cadera total, cuello femoral y columna lumbar fue -1,6 (0,9), -1,9 (0,7), y -2,2 (1,2), respectivamente, y la mediana basal de CTX 0,3 ng/ml. En comparación con risedronato, DMAB proporcionó aumentos significativamente mayores en la DMO de cadera total a los 12 meses (0,5% vs. 2,0%, respectivamente, $p < 0,0001$). Los aumentos también fueron cadera total a los 12 meses (0,5% vs. 2,0%, respectivamente, $p < 0,0001$). Los aumentos también fueron significativamente superiores en la DMO de cuello femoral (0% vs. 1,4%) y de columna lumbar 1,1% vs. 3,4%) ($p < 0,0001$ en ambas localizaciones). En comparación con risedronato, DMAB disminuyó en mayor medida el nivel de CTX en el mes 1 (cambio medio con respecto a basal de -17% vs. -78%, $p < 0,0001$) y en el mes 6 (-23% vs. -61%, $p < 0,0001$). Los acontecimientos adversos (AA) y AA graves fueron similares, en general, entre los grupos.

Conclusiones: La eficacia de DMAB es superior a la de risedronato en mujeres postmenopáusicas con adherencia subóptima a alendronato diario o semanal, con incrementos significativamente mayores en la DMO en todas las localizaciones medidas y a mayores reducciones en los niveles de CTX.

25. Asociación entre el aumento progresivo durante 6 años en la densidad mineral ósea en mujeres osteoporóticas tratadas con denosumab y el grado de disminución en la incidencia de fracturas

Hawkins Carranza P¹, Miller PD², Reginster JY³, Franchimont N⁴, Bianchi G⁵, Bolognese MA⁶, Kendler DL⁷, Oliveri B⁸, Zanchetta JR⁹, Daizadeh N⁹, Wang A⁹, Wagman RB¹, Papapoulos S¹⁰

¹ Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ² University of Colorado Health Sciences Center and Colorado Center for Bone Research, Lakewood, CO, EE.UU.; ³ University of Liège, Liège, Bélgica; ⁴ Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, EE.UU.; ⁵ Azienda Sanitaria Genovese, Génova, Italia; ⁶ Bethesda Health Research Center, Bethesda, MD, Genova; ⁷ University of British Columbia, Vancouver, BC, Canadá; ⁸ Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina; ⁹ Instituto de Investigaciones Metabólicas and University of Salvador, Buenos Aires, Argentina; ¹⁰ Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

Introducción: Denosumab (DMab) aumentó la densidad mineral ósea (DMO) durante 3 años y disminuyó el riesgo de fractura en el ensayo FREEDOM (Cummings et al., NEJM 2009). En cadera total, los aumentos en la DMO explicaron una proporción considerable de la reducción del riesgo de nuevas fracturas o empeoramiento de las existentes (Austin et al., JBMR 2011).

Objetivo: Se llevó a cabo un subanálisis del FREEDOM y su extensión para analizar si existía una relación proporcional entre los cambios en la DMO durante 6 años con DMAB y los cambios en la incidencia de fracturas.

Material y métodos: Material: Se incluyeron las mujeres del grupo DMAB del FREEDOM y que participaron en la fase de extensión, durante la cual recibieron 60 mg DMAB cada 6 meses

3 años más. Método: Se categorizaron los aumentos en la DMO y se determinaron los porcentajes de mujeres que alcanzaron unos aumentos determinados. Se examinó la relación entre el cambio en la DMO de cadera total y la aparición o empeoramiento de fracturas vertebrales mediante un modelo de regresión logística. Se utilizó un modelo de Cox para las fracturas no vertebrales.

Resultados: Durante la extensión se observaron nuevos aumentos significativos en la DMO (N=2.343), alcanzando ganancias acumuladas del 15,2% (columna lumbar), 7,5% (cadera total), y 6,7% (cuello femoral) a los 6 años. Casi todas las mujeres tuvieron alguna ganancia en la DMO de columna lumbar (98%), cadera total (96%) y cuello femoral (91%). Considerando cualquier localización, el 99% de mujeres tuvieron aumentos en la DMO, siendo las ganancias >3% en el 98% y >6% en el 95%. La incidencia de fracturas se mantuvo baja durante la extensión. Hubo una asociación significativa entre una mayor ganancia total en la DMO de cadera durante los 6 años de tratamiento con DMAB y una mayor reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales o empeoramiento de las existentes, así como una tendencia hacia una asociación significativa entre una mayor ganancia en la DMO de cadera y una mayor reducción en las fracturas no vertebrales.

Conclusiones: El tratamiento continuado con DMAB durante 6 años proporciona ganancias en la DMO de columna lumbar, cadera total y cuello femoral en casi todas las mujeres osteoporóticas; dichas ganancias son >6% en el 95% de los casos. Se observó una relación proporcional entre el aumento porcentual de la DMO de cadera total a los 6 años y la disminución en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, o empeoramiento de las existentes.

26. El tratamiento con parathormona aumenta la capacidad de diferenciación de las células estromales mesenquimales de médula ósea en mujeres con fractura atípica

Casado-Díaz A, Santiago-Mora R, Quesada-Gómez JM

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

Introducción: Las fracturas femorales atípicas (FFA) han sido bien definidas clínica y epidemiológicamente. Menos claros son los mecanismos subyacentes responsables. Recientemente se ha propuesto el tratamiento médico con PTH1-34.

Objetivo: Nos propusimos estudiar el efecto del tratamiento con PTH1-34 sobre MSC de médula ósea en mujeres que han sufrido FFA.

Material y métodos: Mujeres que habían sufrido FFA asociadas al tratamiento de bisfosfonatos, tras consentimiento informado, se les aisló MSC de médula ósea antes y después de 6 meses de tratamiento con una inyección subcutánea de PTH1-34 (Teriparatide, Forsteo®). Evaluando proliferación, proporción de células positivas para marcadores de células indiferenciadas CD90, CD105 y CD73, expresión génica por QRT-PCR de genes expresados en células indiferenciadas (nanog, sox2 y oct4) y senescencia por medición de la actividad beta-galactosidasa. Las

células se indujeron a diferenciarse a: 1) osteoblastos con dexametasona, ácido ascórbico y glicerol fosfato; 2) adipocitos con dexametasona, isobutilxantina e indometacina, estudiando marcadores osteogénicos o adipogénicos.

Resultados: Después del tratamiento con PTH1-34, las MSC obtenidas presentaron una mayor proporción de células positivas CD90, CD105 y CD73; un aumento de la expresión del gen Nanog, una mayor capacidad de proliferación y una menor senescencia. También tras el tratamiento con PTH, las MSC diferenciadas a osteoblastos presentaron una mayor síntesis de colágeno y de mineralización de la matriz extracelular. Las diferenciadas a adipocitos mostraron una mayor síntesis de vesículas de grasa. Indicando una mayor capacidad de diferenciación de las MSC tras el tratamiento con PTH1-34.

Conclusiones: El tratamiento con PTH1-34 en estas mujeres, produjo en su población de MSC lo que podríamos denominar un "rejuvenecimiento" de las mismas debido a que presentaron un estado más indiferenciado con capacidad más eficiente de división y de diferenciación. Estas acciones de gran impacto fisiopatológico general, junto con el efecto anabólico de la PTH1-34 sobre el hueso, puede favorecer en pacientes con FFA la formación de nuevo hueso debido a una mejor calidad de las células precursoras de osteoblastos.

27. Valoración de cambios de masa muscular en el envejecimiento, mediante DXA en una cohorte española

Di Gregorio S¹, Río L del¹, Sánchez P², García M¹, Bonel E¹

¹ CETIR Centre Mèdic, Barcelona; ² Centro de Tecnología Diagnóstica, Hospital Mutua de Terrasa

Introducción: El envejecimiento es un proceso fisiológico que conlleva un deterioro progresivo y generalizado de las funciones de diversos órganos y sistemas. En este proceso, la masa muscular disminuye, especialmente en las extremidades inferiores EEII, condicionando cambios que se traducen en la disminución de la velocidad de la marcha, inestabilidad y tendencia a las caídas. También se experimenta pérdida de masa ósea, conllevando todo ello al aumento en el riesgo de fracturas por fragilidad. La pérdida de la masa muscular asociada al envejecimiento fisiológico se reconoce como sarcopenia.

El análisis de composición corporal por técnica DXA, permite cuantificar la masa magra (músculos, fluidos y órganos, si bien en las extremidades inferiores expresa mayoritariamente los grupos musculares); masa grasa y contenido mineral óseo de todo el cuerpo o de regiones de interés concretos.

Objetivo: Establecer los cambios evolutivos en la composición corporal en una cohorte española. Establecer valores de corte para estimar diversos grados de sarcopenia.

Material y métodos: Material: Estudio longitudinal, retrospectivo en la cohorte de CETIR. Se incluyeron sujetos de ambos sexos estratificados por décadas de edad. Se tomó como categoría de referencia la media de todas las variables estudiadas (M. magra total; M. grasa total -absoluto y como porcentaje de los tejidos-total y en extremidades inferiores -EEII-) de las décadas 20; 30; 40. Método: Se aplicaron test de T para establecer la significación estadística de las diferencias de las medias (significativo p<0.05 -*-). Los resultados se expresaron como porcentaje de cambio con respecto a la categoría de referencia.

Resultados: M. magra. Las mujeres mostraron una disminución de la masa magra en EEII de manera precoz (en la década 50). A partir de la década 60 se observó una disminución significativa, con respecto a la categoría de referencia en M. magra total y en EEII en ambos sexos. Llamativamente, el porcentaje de cambio, fue más notorio en los hombres. El porcentaje de M. grasa en EEII (relación con respecto a los tejidos) mostró un discreto incremento en todas las décadas, siendo estadísticamente significativos en los hombres de la década de 80, no en el resto.

Conclusiones: En la cohorte estudiada la disminución de masa muscular comienza en la década de los 50 en extremidades inferiores, siendo más precoz en la población femenina aunque de mayor magnitud más importante en los hombres a partir de los 60.

28. Estudio descriptivo epidemiológico de doce pacientes con fracturas atípicas intervenidas en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Torrea Valdepérez M¹, Carretero Medina L¹, Igualada Blázquez C², Arnal Burró J¹, Filgueira Rubio JS¹

1 Departamento de Medicina Interna, Unidad de Osteoporosis H.G.U. Gregorio Marañón; 2 Departamento Traumatología H.G.U. Gregorio Marañón

Introducción: 2010 American Society for Bone and Mineral Research evaluó prevalencia y factores de riesgo (FR) asociados a fracturas fémur atípica (FFA). Como: uso prolongado de BF, corticoides (GC), inhibidores bomba protones (IBP), fármacos anti-reabsortivos, enfermedades con tratamiento con GC, diabetes (DM), cáncer, e hipofosfatasa.

Objetivo: Hemos querido realizar un estudio descriptivo de las características epidemiológicas de las FFA en nuestro hospital.

Material y métodos: 12 pacientes con FFA. Febrero 2012-febrero 2013. Datos epidemiológicos de edad, antecedentes personales (AP) y familiares (AF) de fractura previa, tratamientos previos para osteoporosis (OP) y duración.

Enfermedades asociadas, y otros tratamientos.

Resultados: Edad media 76 años (mayor 89 y menor de 60) AF de fracturas 2/12 y AP de fracturas 7/12.

42% ejercicio diario siendo las que no habían tenido fracturas previas. 96% consumo de lácteos mayor 500 cc. Suplementos de calcio y vitamina D 10/12. 8% padecían DM e HTA. 25% enfermedades

de uso prolongado de GC y 16% AP de ca de mama, con tratamiento con inhibidores de la aromataza. La más joven, 60 años sin AF ni AP de fracturas, consumía lácteos, VitD + Ca y en tratamiento con Ac alendronico 11 años. 75% consumía IBP más de 10 años, 33% diuréticos y 25% inmunosupresores. 92% recibieron tratamiento previo OP. 70% sólo BF y 30% BF y ranelato de estroncio. 8% no había recibido tratamiento para la OP. Destacar falta casi sistemática de DMO al diagnóstico y en la evolución en la mayoría.

Conclusiones: El ejercicio protege de caídas y fracturas. Uso prolongado de GC favorece la OP y las fracturas. Alto porcentaje tomaba IBP y diuréticos, dada su interferencia con metabolismo óseo y alta prevalencia de su uso, su relevancia es a tener en cuenta. La mayoría nuestras pacientes habían recibido tratamiento con BF, pero hemos de señalar la importancia de que 8% presentaban FFA sin ningún tipo de tratamiento y se debe tener en cuenta los otros FR

Discusión: La fisiopatología por la que los BF predispondrían a FFA no está clara, el uso no razonado y descontrolado de anti-reabsortivos puede ser motivo de este tipo de fracturas.

Preciso valorar FR adicionales. En nuestras pacientes sin tratamiento previo OP:DM,HTA, toma diuréticos e IBPs más de 10 años.

Importante establecer régimen terapéutico OP acondicionado a cada tipo de paciente y evaluar FR adicionales. Así como un control y seguimiento en unidades de metabolismo óseo.

29. Elaboración de protocolo para disminuir el riesgo de fracturas por fragilidad en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromataza

Hernández N, Marín A, Ciendones M, García A, Malouf J, Laiz A, Casademont J
Servicio de Medicina Interna y Oncología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), Barcelona

Introducción: El tratamiento con Inhibidores de la Aromataza (IA) en paciente con cáncer de mama ha demostrado un aumento de riesgo de las fracturas por fragilidad, aumentando la morbi-mortalidad en esta población. Diversos estudios reflejan y describen algoritmos y guías prácticas para el manejo de la pérdida ósea secundaria.

Objetivo: Elaboración de guía práctica funcional para intentar disminuir el efecto negativo óseo de los pacientes con IA.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura actual sobre la identificación, prevención y tratamiento farmacológico de la pérdida ósea secundaria a IA. Se actualizó el protocolo y circuito entre el Servicio de Oncología y Unidad de Metabolismo Mineral. Identificación precoz de las pacientes, realización de primera densitometría por absorción de rayos X (DXA)

de columna vertebral y fémur mediante un densitómetro Hologic. Según densidad mineral ósea y factores de riesgo de fracturas asociadas (basadas en las escalas FRAX y ECOSAP); se desarrolló un algoritmo de actuación de medidas higiénico-dietéticas, terapéuticas y seguimiento durante el periodo de 5 años con IA.

Resultados: Entre junio del 2011 y mayo del 2013 han iniciado IA 196 pacientes con cáncer de mama en nuestro Hospital. Tras inicio del protocolo en septiembre del 2011 se han identificado e incluido el 61%. Se han reconducido las pacientes en tratamiento previo con IA y sin control de calidad ósea, asegurando una continuidad en la intervención de la pérdida ósea. Entre junio'11 y junio'12 se han incluido el 50% aproximadamente, desde junio'12 al periodo actual el 80%, con la implicación y objetivo del 100% en el próximo año. Actualmente la mayoría realizan medidas higiénico-dietéticas y un 58% tratamiento antiresortivo.

Conclusiones: El beneficio del tratamiento antineoplásico de los IA en pacientes con cáncer de mama precoz, justifica el requerimiento de intentar disminuir el efecto negativo óseo mediante tratamiento antiresortivo precoz y disminuir la morbi-mortalidad secundaria a fracturas.

30. Enfermedad ósea de Paget (EOP). Tasa de fracaso al tratamiento con zoledrónico (ZOL) a largo plazo (6 años)

Calero I¹, Carranco T¹, Quesada A¹, Usategui R², Sánchez M¹, Gómez S¹, Montilla C¹, Hidalgo C¹, Pino J del¹

1 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca; 2 Unidad de Medicina Molecular, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca

Introducción: La EOP es la segunda enfermedad metabólica ósea en frecuencia (prevalencia en España 1,5%). Aunque puede ser asintomática, se manifiesta como dolor óseo y/o complicaciones locales óseas, articulares o neurológicas. Los bisfosfonatos (BF) son el tratamiento de elección y ZOL es el más eficaz.

Objetivo: Conocer cuál es su eficacia y seguridad a largo plazo, y valorar factores predictivos de reactivación.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con EOP tratados con ZOL (5 mg iv), seguidos durante más de 3 años (enero 2001-junio 2010). Se consideró respuesta al tratamiento el descenso de la fosfatasa alcalina total (FAT) hasta valores normales o descenso >75% del valor previo. Se consideró reactivación

cuando la FAT se elevase >25% del valor alcanzado tras el tratamiento o de la normalidad en caso de haberse alcanzado.

Resultados: De los 83 pacientes tratados con ZOL (periodo 2001-2013), 63 tenían un seguimiento >3 años y 30 >6 años. Sexo: 58% varones. Edad media: 66 años. Enfermedad polioestótica: 67%. FAT al inicio del tratamiento: media 365 (rango 6293-54) U/l. Tratamiento previo con calcitonina o BF, 23 pacientes (8 con varias líneas de tratamiento). Todos los pacientes respondieron al tratamiento, el 94% con normalización de FAT. No hubo ninguna reacción adversa grave. De los 63 pacientes observados >3 años desde el tratamiento, recayeron 3 (4,8%). De los 30 pacientes seguidos >6 años, recayeron 4 (13,3%), 3 de los cuales habían recaído en los 3 primeros años, y 2 precisaron más de una nueva dosis de ZOL. Todos presentaban enfermedad polioestótica. No hubo relación con la reactivación y la edad, los niveles iniciales de FAT, ni con haber recibido tratamiento previo.

Conclusiones: La tasa de recaída tras tratamiento con ZOL a largo plazo (3 y 6 años) es muy baja. La mayoría de los pacientes recayeron en los 3 primeros años. La edad, los niveles de FAT o el haber recibido tratamiento previo no predicen la reactivación.

31. Prevalencia de sarcopenia en pacientes con fractura de cadera reciente

Montoya-García MJ, Giner-García M, Vázquez-Gómez MA, MJ, Miranda García MJ, Pérez-Cano R

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Introducción: El mayor riesgo para presentar caídas y fracturas óseas se relaciona con la fuerza y masa muscular.

Objetivo: El objetivo del presente estudio ha sido investigar la prevalencia de sarcopenia, por estimación de la masa muscular en brazos y piernas, en pacientes con fractura de cadera reciente.

Material y métodos: Material: Estudio descriptivo observacional de 55 pacientes con fractura de cadera incluídas consecutivamente de un área de Andalucía. Método: Se valora composición corporal completa mediante DXA (Hologic Discovery), analizándose masa muscular esquelética (MM), tejido graso (TG), índice de masa muscular total (IMM), índice de masa muscular apendicular (IMMA) y DMO de cuello y cadera total. Para la definición de sarcopenia, se utiliza el criterio de Baumgartner et al, basado en el cálculo $IMMA = \text{masa muscular en extremidades}/\text{altura}^2$, considerándose como valor para hombres $<7,26 \text{ Kg/m}^2$ y para mujeres $<5,45 \text{ Kg/m}^2$.

Resultados: La edad media, IMMT, IMMA y valores de DMO en cuello y cadera total de hombres y mujeres con fractura de cadera fueron comparables (ver Tabla).

La prevalencia de sarcopenia fue superior en hombres, 66,3% (7/11), que en mujeres 20,5% (9/44), OR=3,11 IC95% (1,493-

6,483), $p=0,005$. El riesgo aumento con la edad en hombres (50% en <80 años y 71,4% en >80 años), mientras que disminuyó en las mujeres (31,2% vs. 14,3%). La frecuencia de caídas no se relacionó con el IMMT ni IMMA, en ninguno de los dos sexos.

La DMO de cadera total correlacionó positivamente con la MM en hombre y mujeres ($r=0,668$ y $r=0,337$ respectivamente, $p<0,05$), pero no con la cantidad de tejido graso.

	♀ (N=44)	♂ (N=11)	p
Edad (años)	81±6	81±9	
Peso (Kg)	64±13	67±14	
Talla (m)	1,5±0,08	1,64±0,06	0,000
MM (Kg)	37,2±5,2	44,1±5,4	0,000
IMM (Kg/m ²)	16,6±2,3	16,5±1,8	
IMMA (Kg/m ²)	6,6±1,2	6,8±0,9	
GT (Kg)	24,7±8,3	19,3±8,7	
DMO cuello (gHA/cm ²)	0,55±0,09	0,56±0,16	
DMO cadera (gHA/cm ²)	0,73±0,11	0,81±0,13	

Conclusiones: La prevalencia de sarcopenia en pacientes con fractura de cadera es más elevada en hombres que en mujeres, sobre todo a partir de 80 años. La masa muscular influye en los valores de DMO de cadera.

32. Suero de mujeres postmenopáusicas tratadas con un antioxidante natural inhibe la diferenciación de células estromales mesenquimales a adipocitos y estimula la osteoblastogénesis

Casado-Díaz A, Santiago-Mora R, Quesada-Gómez JM

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

Introducción: Los precursores de osteoblastos y adipocitos son las células estromales mesenquimales (MSC). Con la edad las MSC se diferencian hacia adipogénesis, disminuyendo la formación de hueso. Factores que inducen la adipogénesis suelen inhibir la osteoblastogénesis, siendo uno de ellos el estrés oxidativo. Este aumenta con la edad y es mayor en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas que en no osteoporóticas. Por lo tanto, se ha propuesto que el consumo de antioxidantes puede prevenir la pérdida de masa ósea relacionada con el envejecimiento.

Objetivo: Evaluar si el suero procedente de mujeres postmenopáusicas antes y después de tomar un antioxidante natural (AN) durante 60 días, afecta la diferenciación de MSC a osteoblastos y adipocitos.

Material y métodos: Material: De 4 mujeres postmenopáusicas se obtuvo suero antes y después de 60 días de haber sido tratadas con AN. En los sueros se midieron parámetros de estrés oxidativo y se realizó una mezcla para cada tiempo: Pre- (PS) y Postratamiento (PoS), con los que se suplementó al 10% el medio

de cultivo alfa-MEM de crecimiento de las MSC. Los cultivos se indujeron a diferenciarse a osteoblastos con dexametasona, ácido ascórbico y β -glicerolfosfato; o a adipocitos con dexametasona, isobutilmetilxantina e indometacina, y se estudió la expresión de marcadores osteogénicos y adipogénicos.

Resultados: La medición de la capacidad y actividades enzimáticas antioxidantes no varió antes y después del tratamiento. Sin embargo, en el PoS, la peroxidación lipídica y la ox-LDL fue menor. Por lo que el balance de estrés oxidativo fue mayor en PS respecto a PoS.

En los cultivos inducidos a osteoblastos, a los 6 días se observó un aumento de la expresión de los genes *runx2* y fosfatasa alcalina en presencia de PoS. También en estos cultivos aumentó la actividad fosfatasa alcalina y la mineralización. En los cultivos inducidos a adipocitos, la expresión de los genes *ppary* y *lpl*, además de la formación de vesículas de grasa, fue mayor en los inducidos en presencia de PS.

Conclusiones: El principal factor de transcripción promotor de la adipogénesis, *ppary*, es activado por compuestos procedentes del estrés oxidativo como los derivados de la peroxidación lipídica. Por lo tanto la disminución de estos compuestos en suero por la ingesta del AN, disminuye la adipogénesis a favor de la osteoblastogénesis. Así es que AN puede influir en el ambiente extracelular favoreciendo la formación de masa ósea. Potencialmente podría servir para prevenir y tratar patologías como la osteoporosis y/o la obesidad.